

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-114759

(P2001-114759A)

(43) 公開日 平成13年4月24日 (2001. 4. 24)

(51) Int.Cl.⁷

C 0 7 D 207/16

識別記号

F I

C 0 7 D 207/16

テマコード^{*}(参考)

4 C 0 6 9

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2000-242254(P2000-242254)

(22) 出願日 平成12年8月10日 (2000. 8. 10)

(31) 優先権主張番号 特願平11-228551

(32) 優先日 平成11年8月12日 (1999. 8. 12)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 川本 勲

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 下地 康雄

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外2名)

最終頁に続く

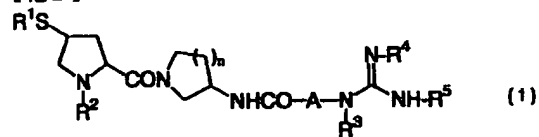
(54) 【発明の名称】 メルカプトピロリジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】カルバペネム系抗菌剤の2位側鎖部分の製造中間体として有用なメルカプトピロリジン化合物を提供する。

【解決手段】一般式

【化1】

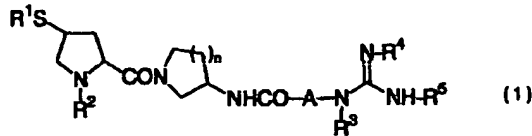


(式中、nは0, 1または2を示し、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1乃至8個のアルキレン基を示し、R¹はアシル基を示し、R²は炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、R³は水素原子または炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子またはイミノ基若しくはアミノ基の保護基を示す。)で表わされるメルカプトピロリジン化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



(式中、nは0、1または2を示し、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1乃至8個のアルキレン基を示し、R¹はアシル基を示し、R²は炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、R³は水素原子または炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子またはイミノ基若しくはアミノ基の保護基を示す。)で表わされるメルカプトピロリジン化合物またはその塩。

【請求項2】請求項1において、nが0または1である化合物またはその塩。

【請求項3】請求項1において、nが1である化合物またはその塩。

【請求項4】請求項1乃至3いずれか1項において、Aが炭素数1乃至3個のアルキレン基である化合物またはその塩。

【請求項5】請求項1乃至3のいずれか1項において、Aがメチレン、エチレンまたは1、1-エチレン基である化合物またはその塩。

【請求項6】請求項1乃至3のいずれか1項において、Aがメチレン基である化合物またはその塩。

【請求項7】請求項1乃至6のいずれか1項において、R¹が炭素数2乃至4個のアルカノイル基または置換されていてもよいベンゾイル基（該置換基はメチル又は塩素原子である）である化合物またはその塩。

【請求項8】請求項1乃至6いずれか1項において、R¹がアセチルまたはベンゾイル基である化合物またはその塩。

【請求項9】請求項1乃至6いずれか1項において、R¹がアセチル基である化合物またはその塩。

【請求項10】請求項1乃至9いずれか1項において、R²がメチル基である化合物またはその塩。

【請求項11】請求項1乃至10いずれか1項において、R³が水素原子またはメチル基である化合物またはその塩。

【請求項12】請求項1乃至10いずれか1項において、のいずれかにおいて、R³が水素原子である化合物またはその塩。

【請求項13】請求項1乃至12いずれか1項において、R⁴が水素原子又はイミノ基の保護基である化合物またはその塩。

【請求項14】請求項1乃至12いずれか1項において、R⁴が水素原子、4-ニトロベンジルオキシカルボ

ニル、*tert*-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

【請求項15】請求項1乃至12いずれか1項において、R⁴が水素原子または4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

【請求項16】請求項1乃至15いずれか1項において、R⁵がアミノ基の保護基である化合物またはその塩。

【請求項17】請求項1乃至15いずれか1項において、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

【請求項18】請求項1乃至15いずれか1項において、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

【請求項19】請求項1において、nが0または1であり、Aが炭素数1乃至3個のアルキレン基であり、R¹が炭素数2乃至4個のアルカノイル基または置換されていてもよいベンゾイル基（該置換基はメチル又は塩素原子である）であり、R²が炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R³が水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R⁴が水素原子又はイミノ基の保護基であり、R⁵がアミノ基の保護基である化合物またはその塩。

【請求項20】請求項1において、nが0または1であり、Aがメチレン、エチレンまたは1、1-エチレン基であり、R¹がアセチル、プロピオニルまたはベンゾイル基であり、R²がメチル基であり、R³が水素原子又はメチル基であり、R⁴が水素原子、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基であり、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

【請求項21】請求項1において、nが0または1であり、Aがメチレン、エチレンまたは1、1-エチレン基であり、R¹がアセチルまたはベンゾイル基であり、R²がメチル基であり、R³が水素原子またはメチル基であり、R⁴が水素原子または4-ニトロベンジルオキシカルボニル基であり、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

【請求項22】請求項1において、nが1であり、Aがメチレン基であり、R¹がアセチル基であり、R²がメチル基であり、R³が水素原子であり、R⁴が水素原子または4-ニトロベンジルオキシカルボニル基であり、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は優れた抗菌活性を有するカルバペネム系抗菌剤の2位側鎖を構築するための

有用な原料であるメルカプトピロリジン化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】特開平10-204086号公報において、優れた抗菌活性を有するカルバペネム化合物およびその2位側鎖の原料となる4-(4-メトキシベンジルチオ)ピロリジン誘導体が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、メルカプト基の保護基である4-メトキシベンジル基は、必ずしも温和な条件下で効率よく除去できるわけではなく、カルバペネム系抗菌剤の製造において好ましい中間体とはいえない。

【0004】本発明者等は、メルカプト基の保護基としてアシル基を有するピロリジン化合物がカルバペネム系抗菌剤の製造中間体として極めて有用であることを見出し本発明を完成した。

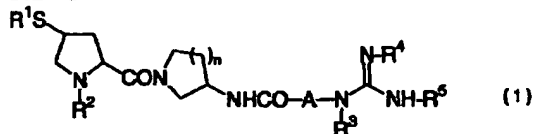
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は下記の化合物及びその塩である。

(1) 一般式

【0006】

【化2】



(式中、nは0、1または2を示し、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1乃至8個のアルキレン基を示し、R¹はアシル基を示し、R²は炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、R³は水素原子または炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子またはイミノ基若しくはアミノ基の保護基を示す。)で表わされるメルカプトピロリジン化合物またはその塩。

(2) (1)において、nが0または1である化合物またはその塩。

(3) (1)において、nが1である化合物またはその塩。

(4) (1)乃至(3)のいずれかにおいて、Aが炭素数1乃至3個のアルキレン基である化合物またはその塩。

(5) (1)乃至(3)のいずれかにおいて、Aがメチレン、エチレンまたは1,1-エチレン基である化合物またはその塩。

(6) (1)乃至(3)のいずれかにおいて、Aがメチレン基である化合物またはその塩。

(7) (1)乃至(6)のいずれかにおいて、R¹が炭素数2乃至4個のアルカノイル基または置換されてい

てもよいベンゾイル基(該置換基はメチル又は塩素原子である)である化合物またはその塩。

(8) (1)乃至(6)のいずれかにおいて、R¹がアセチルまたはベンゾイル基である化合物またはその塩。

(9) (1)乃至(6)のいずれかにおいて、R¹がアセチル基である化合物またはその塩。

(10) (1)乃至(9)のいずれかにおいて、R²がメチル基である化合物またはその塩。

(11) (1)乃至(10)のいずれかにおいて、R³が水素原子またはメチル基である化合物またはその塩。

(12) (1)乃至(10)のいずれかにおいて、R³が水素原子である化合物またはその塩。

(13) (1)乃至(12)のいずれかにおいて、R⁴が水素原子又はイミノ基の保護基である化合物またはその塩。

(14) (1)乃至(12)のいずれかにおいて、R⁴が水素原子、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

(15) (1)乃至(12)のいずれかにおいて、R⁴が水素原子または4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

(16) (1)乃至(15)のいずれかにおいて、R⁵がアミノ基の保護基である化合物またはその塩。

(17) (1)乃至(15)のいずれかにおいて、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

(18) (1)乃至(15)のいずれかにおいて、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。上記の一般式(1)で表わされる化合物において、nは好適には0または1であり、最も好適には1である。

【0007】Aの「水酸基で置換されていてもよい炭素数1乃至8個のアルキレン基」における「炭素数1乃至8個のアルキレン基」は、炭素数1乃至8個の直鎖又は分枝状のアルキレン基であり、例えばメチレン、エチレン、1,1-エチレン[-CH(CH₃)-]、トリメチレン、1,1-トリメチレン、1,2-トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

【0008】上記の「炭素数1乃至8個のアルキレン基」は、水酸基で置換されていてもよく、例えば2-ヒドロキシトリメチレン、2-ヒドロキシテトラメチレン、3-ヒドロキシテトラメチレン基等を挙げることができる。

【0009】Aの「水酸基で置換されていてもよい炭素数1乃至8個のアルキレン基」全体として、好適には炭

炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝状のアルキレン基であり、更に好適にはメチレン、エチレン、1, 1-エチレンまたはトリメチレン基であり、更に好適にはメチレン、エチレン、1, 1-エチレン基であり、最も好適にはメチレン基である。

【0010】R¹の「アシル基」としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル基のような炭素数2乃至4個のアルカノイル基またはベンゾイル、トルオイル、クロロベンゾイル、ナフトイル基のような置換されていてもよい炭素数6乃至10個のアリールカルボニル基（該置換基はメチル、エチル、プロピルのような炭素数1乃至3個のアルキル基またはフッ素、塩素、臭素のようなハロゲン原子である）を挙げることができ、好適には炭素数2乃至4個のアルカノイル基または置換されていてもよいベンゾイル基（該置換基はメチル又は塩素原子である）であり、更に好適にはアセチル、プロピオニルまたはベンゾイル基であり、より更に好適にはアセチルまたはベンゾイル基であり、最も好適にはアセチル基である。

【0011】R²の「炭素数1乃至4個のアルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル基を挙げることができ、好適にはメチル又はエチル基であり、最も好適にはメチル基である。

【0012】R³の「炭素数1乃至4個のアルキル基」は、R²におけるのと同意義である。

【0013】R³全体としては、好適には水素原子又はメチル基であり、最も好適には水素原子である。

【0014】R⁴及びR⁵の「イミノ基若しくはアミノ基の保護基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、トリメチルベンジルオキシカルボニルのような置換されていてもよい炭素数6乃至10個のアリールメチルオキシカルボニル基（該置換基はニトロ基、メチル、エチル、プロピルのような炭素数1乃至3個のアルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシのような炭素数1乃至3個のアルコキシ基、フッ素、塩素のようなハロゲン原子である）；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルのような置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキルオキシカルボニル基（該置換基はフッ素、塩素のようなハロゲン原子である）；アリルオキシカルボニル、2-クロロアリルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニルのような置換されていてもよい炭素数2乃至4個のアルケニルオキシカルボニル基（該置換基はフッ素、塩素のようなハロゲン原子である）を挙げることができ、好適には4-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基であり、最も好適には

4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である。

【0015】R⁴全体としては、好適には水素原子又はイミノ基の保護基であり、更に好適には水素原子、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基であり、より更に好適には水素原子または4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である。

【0016】R⁵全体としては、好適にはアミノ基の保護基であり、更に好適には4-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基であり、最も好適には4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である。

【0017】本発明の一般式(1)を有する化合物またはその塩において、n、A、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵について好適なものを適宜組み合わせ得られる化合物またはその塩は更に好適であり、例えば下記の(19)乃至(22)の化合物またはその塩を挙げることができる。

(19) (1)において、nが0または1であり、Aが炭素数1乃至3個のアルキレン基であり、R¹が炭素数2乃至4個のアルカノイル基または置換されていてもよいベンゾイル基（該置換基はメチル又は塩素原子である）であり、R²が炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R³が水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基であり、R⁴が水素原子又はイミノ基の保護基であり、R⁵がアミノ基の保護基である化合物またはその塩。

(20) (1)において、nが0または1であり、Aがメチレン、エチレンまたは1, 1-エチレン基であり、R¹がアセチル、プロピオニルまたはベンゾイル基であり、R²がメチル基であり、R³が水素原子又はメチル基であり、R⁴が水素原子、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基であり、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

(21) (1)において、nが0または1であり、Aがメチレン、エチレンまたは1, 1-エチレン基であり、R¹がアセチルまたはベンゾイル基であり、R²がメチル基であり、R³が水素原子またはメチル基であり、R⁴が水素原子または4-ニトロベンジルオキシカルボニル基であり、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

(22) (1)において、nが1であり、Aがメチレン基であり、R¹がアセチル基であり、R²がメチル基であり、R³が水素原子であり、R⁴が水素原子または4-ニトロベンジルオキシカルボニル基であり、R⁵が4-ニトロベンジルオキシカルボニル基である化合物またはその塩。

【0018】本発明の一般式(1)で表わされるメルカプトピロリジン化合物には、2位及び4位の不斉炭素に

基づく立体異性体が存在するが、それらの異性体は通常用いられている立体選択的合成方法、不斉合成法、光学分割法等により製造または分離することが可能であり、本発明はそれらの立体異性体及びそれらの任意の割合の混合物を包含する。カルバペネム系抗菌剤の製造中間体として好適なものは、2位及び4位の配置が(2S, 4S)の組み合わせの化合物である。

【0019】本発明の一般式(1)で表わされるメルカプトピロリジン化合物は塩基性の窒素原子を有するので、酸性化合物と結合して塩を形成することができる。そのような塩としては、塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸類との塩；炭酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸のような有機カルボン酸類との塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸類との塩等を挙げることができ、好適には塩酸塩または硫酸塩である。

【0020】また、本発明の化合物(1)は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。更に、本発明の化合物(1)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

【0021】本発明の一般式(1)で表わされるメルカプトピロリジン誘導体として、好適な化合物を具体的に例示する。なお、本発明の化合物(1)はこれらの化合物に限定されない。

1. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-2-[(3S)-3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン
2. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン
3. (2S, 4S)-4-ベンゾイルチオ-2-[(3S)-3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン
4. (2S, 4S)-4-ベンゾイルチオ-1-メチル-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン
5. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル

-2-[(3S)-3-[2-[1-メチル-2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン

6. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-2-[(3S)-3-[2-[(2R)-2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]プロピオニルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン
7. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-2-[(3S)-3-[2-[(2S)-2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]プロピオニルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン
8. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-2-[(3R)-3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン
9. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[(3R)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン
10. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[(3S)-3-[3-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]プロピオニルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン
11. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]アゼチジン-1-イルカルボニル]ピロリジン
12. (2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピペリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン

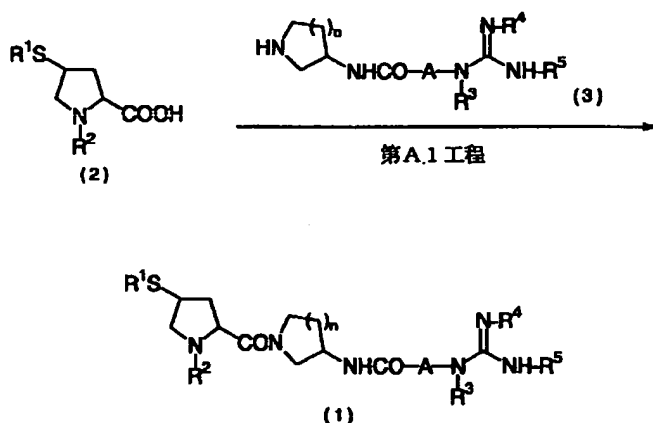
【0022】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(1)で表わされる化合物は、以下に示すA法またはB法によって製造することができる。

- 【0023】[A法] A法は、一般式(2)で表わされるカルボン酸化合物と一般式(3)で表わされるアミノ化合物を反応させて目的化合物(1)を製造する方法である。

【0024】

【化3】

9
[A法]

上記式中、 n 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前述と同意義である。

【0025】第A1工程は、化合物(2)に溶媒中、塩基の存在下、酸ハライドを反応させ、次いで化合物(3)を反応させることにより達成される。

【0026】化合物(2)は、文献公知の方法(特開平8-048667号公報)に準じて容易に製造することができる。化合物(3)は、後述するC法によって製造することができる。

【0027】使用される酸ハライドとしては、例えばクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸イソブチルのようなハロゲン化炭酸アルキル；ピバロイルクロリドのような α 炭素に分枝を有するアルカノイルハライドを挙げることができるが、好適にはピバロイルクロリドである。

【0028】酸ハライドの使用量は、化合物(2)に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0029】使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に制限はないが、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンのようなトリアルキルアミン類； N -メチルピペリジン、 N -メチルモルホリンのような飽和環状アミン類；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような芳香族アミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物を挙げることができ、好適にはトリアルキルアミン類(特にジイソプロピルエチルアミン)である。

【0030】塩基の使用量は、化合物(2)に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0031】使用される溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に制限はなく、例えばアセトニトリルのようなニトリル類；酢酸エ*50

*チルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類およびそれらの混合溶媒を挙げることができるが、好適にはニトリル類(特にアセトニトリル)、エステル類(特に酢酸エチル)、エーテル類(特にテトラヒドロフラン)またはハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)であり、特に好適にはアセトニトリルである。

【0032】化合物(2)に酸ハライドを反応させるときの反応温度は、通常 -40°C 乃至室温であり、好適には -20°C 乃至 10°C である。反応時間は、原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常5分乃至24時間であり、好適には30分乃至6時間である。

【0033】次いで、化合物(3)を反応させるときの反応温度は、副反応をおさえるため比較的低温で行なうのが好ましく、通常 -40°C 乃至 40°C であり、好適には -20°C 乃至 0°C である。反応時間は、原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常15分乃至75時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

【0034】また、第A1工程は、化合物(2)に溶媒中、 N 、 N' -カルボニルジイミダゾールを反応させ、次いで化合物(3)を反応させることによっても達成される。

【0035】 N 、 N' -カルボニルジイミダゾールの使用量は、化合物(2)に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0036】使用される溶媒は、酸ハライドを用いた反応におけるのと同様の溶媒を使用することができ、好適にはアセトニトリルである。

【0037】化合物(2)に N 、 N' -カルボニルジイミダゾールを反応させ、次いで、化合物(3)を反応さ

11

せるときの反応温度は、副反応をおさえるため比較的低温で行なうのが好ましく、通常-40℃乃至40℃であり、好適には-20℃乃至0℃である。反応時間は、原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常15分乃至75時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

【0038】更に、第A1工程は、化合物(2)に溶媒中、縮合剤の存在下に化合物(3)を反応させることによっても達成される。

【0039】縮合剤としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩のようなカルボジイミド類；ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノ磷酸ジエチルのような磷酸エステル類等を挙げることができ、カルボジイミド類を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを併用してもよい。これらの縮合剤のうち好適には、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩またはジエチルホスホリルシアニドである。

【0040】縮合剤の使用量は、化合物(2)に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0041】使用される溶媒は、酸ハライドを用いた反

12

応におけるのと同様の溶媒を使用することができ、好適にはアセトニトリルである。

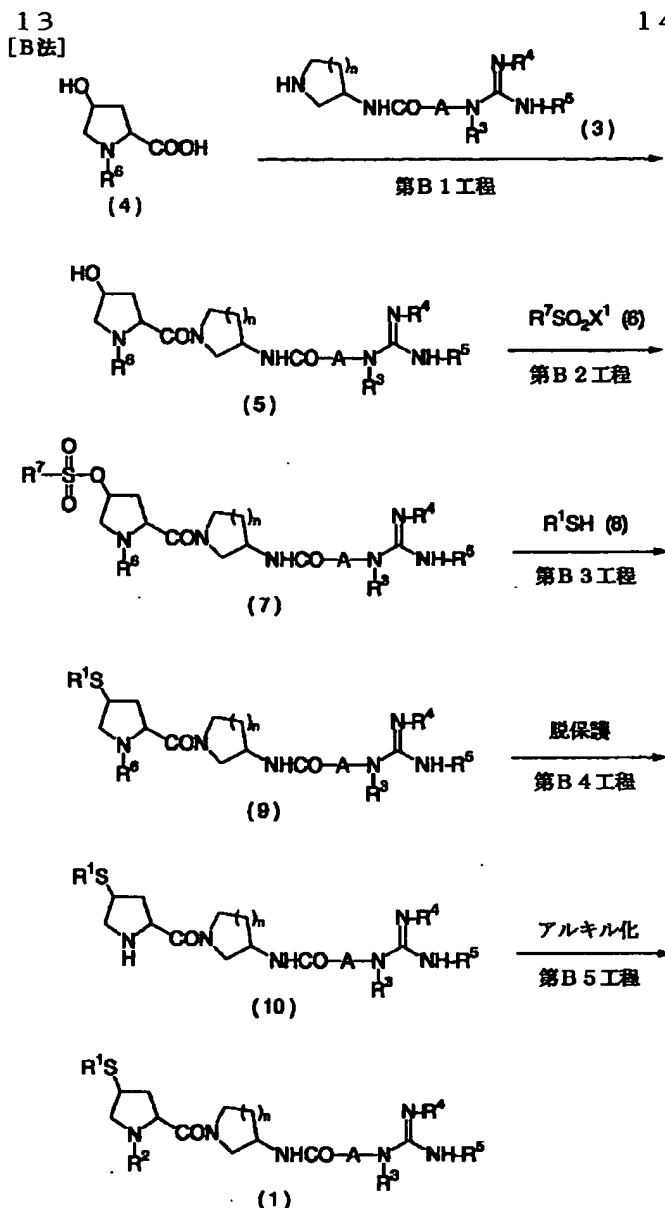
【0042】反応温度は、副反応をおさえるため比較的低温で行なうのが好ましく、通常-40℃乃至40℃であり、好適には-20℃乃至0℃である。反応時間は、原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常15分乃至75時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

【0043】反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液から溶媒を留去して得られる残渣に水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。

【0044】[B法] B法は、窒素原子が保護された4-ヒドロキシプロリン(4)にアミノ化合物(3)を反応させ、スルホニル化剤を反応させて水酸基をスルホニル化し、アシルチオ化剤を反応させてアシルチオ基を導入し、次いで窒素原子上の保護基を除去し、最後にアルキル化剤と反応させることによって化合物(1)を製造する方法である。

【0045】

【化4】



上記式中、 n 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前述と同意義である。 R^6 は、アミノ基の保護基を示し、前記の R^4 または R^5 における保護基のほか、ベンジル、ベンツヒドリル、トリチルのような1乃至3個のフェニル基で置換されたメチル基を挙げることができる。 R^7 はメチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルのようなフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1乃至4個のアルキル基またはフェニル、ナフチル、トリルのような炭素数1乃至3個のアルキルで置換されていてもよい炭素数6乃至10個のアリール基を示す。 X^1 はハロゲン原子のような脱離基を示す。

【0046】第B1工程は、カルボン酸化合物(4)とアミノ化合物(3)を反応させて化合物(5)を製造する工程である。本工程は、前述の第A1工程と同様に達成することができる。

*【0047】第B2工程は、化合物(5)の水酸基をスルホニル化して化合物(6)を製造する工程である。本工程は化合物(5)に溶媒中、塩基の存在下にスルホニル化剤を反応させることによって達成される。

40 【0048】スルホニル化剤としては、式 $R^7SO_2X^1$ (式中、 R^7 及び X^1 は前述の通りである)で表わされる化合物(6)または相当するスルホン酸無水物を使用することができ、例えばメタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドを挙げることができ、好適にはp-トルエンスルホニルクロリドである。

【0049】スルホニル化剤の使用量は、化合物(5)に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には

*50 0.9乃至1.2当量である。

【0050】使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に制限はないが、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンのようなトリアルキルアミン類；N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリンのような飽和環状アミン類；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような芳香族アミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物を挙げることであり、好適にはトリアルキルアミン類（特にジイソプロピルエチルアミン）である。

【0051】塩基の使用量は、化合物（5）に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0052】使用される溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に制限はなく、例えばアセトニトリルのようなニトリル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類およびそれらの混合溶媒を挙げることであり、好適にはニトリル類（特にアセトニトリル）、エステル類（特に酢酸エチル）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）またはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）であり、特に好適にはアセトニトリルである。

【0053】反応温度は、通常-20乃至40℃であり、好適には-10℃乃至20℃である。反応時間は、原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常15分乃至75時間であり、好適には1乃至24時間である。

【0054】反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液から溶媒を留去して得られる残渣に水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。

【0055】また、化合物（4）に溶媒中、第B2工程で使用される塩基及びスルホニル化試薬を2乃至4当量加え、次いで化合物（3）を反応させることによって化合物（7）を製造することができる。

【0056】第B3工程は、化合物（7）にアシルチオ基を導入して化合物（9）を製造する工程である。本工程は化合物（7）に溶媒中、塩基の存在下または非存在下にアシルメルカプタン（8）またはその金属塩を反応させることによって達成される。

【0057】アシルメルカプタン（8）は、式R¹SH

（式中、R¹は前述の通り所望のアシル基を示す）で表わされる化合物であり、好適にはチオ酢酸、チオプロピオン酸、チオ安息香酸である。

【0058】その金属塩としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムのようなアルカリ金属塩；マグネシウム、カルシウムのようなアルカリ土類金属塩；銅、銀、亜鉛のような遷移金属塩を挙げることができ、好適にはアルカリ金属塩であり、更に好適にはナトリウム、カリウム又はセシウム塩である。アシルメルカプタン金属塩としては、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸セシウム、チオ安息香酸ナトリウム、チオ安息香酸カリウム、チオ安息香酸セシウム等をあげることができ、好適にはチオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウムまたはチオ酢酸セシウムである。

【0059】アシルメルカプタンまたはその金属塩の使用量は、化合物（7）に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0060】アシルメルカプタンを使用する場合、好ましくは塩基の存在下で反応させる。使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に制限はないが、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンのようなトリアルキルアミン類；N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリンのような飽和環状アミン類；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような芳香族アミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物を挙げることであり、好適にはアルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸カリウム）である。

【0061】塩基の使用量は、化合物（5）に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0062】使用される溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に制限はなく、例えばアセトニトリルのようなニトリル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；水およびそれらの混合溶媒を挙げることであり、好適にはニトリル類（特にアセトニトリル）、エステル類（特に酢酸エチル）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）またはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）であり、特に好適にはアセトニトリルである。

【0063】反応温度は、通常20乃至150℃であり、好適には40℃乃至100℃である。反応時間は、

原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分乃至75時間であり、好適には1乃至24時間である。

【0064】反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液から溶媒を留去して得られる残渣に水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。

【0065】第B4工程は、化合物(9)のアミノ基の保護基 R^6 を除去して化合物(10)を製造する工程である。本工程は化合物(9)に溶媒中、脱保護剤を反応させることによって達成される。脱保護剤は除去されるアミノ基の保護基 R^6 の種類によって異なるが、一般にこの技術の分野で周知の方法をもちいて行われる。

【0066】 R^6 が t -ブトキシカルボニル、ベンズヒドリルまたはトリチル基である場合、トリフルオロ酢酸、塩化水素、臭化水素、硫酸のような酸類を反応させることにより除去される。

【0067】 R^6 が2, 2-ジブプロモエチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニルのようなハロゲンアルキルオキシカルボニル基である場合、亜鉛のような金属類及び酢酸のような酸類の組み合わせを反応させることにより除去される。

【0068】 R^6 がアリルオキシカルボニル、2-クロロアリルオキシカルボニルのような置換されていてもよいアリルオキシカルボニル基である場合、触媒量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの存在下に、2-エチルヘキサン酸ナトリウムのような有機カルボン酸アルカリ金属塩または水素化トリブチルスズを反応させることにより除去される。

【0069】 R^6 がベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基の場合、パラジウム炭素等を触媒とする接触水素添加反応に付すことにより除去される。

【0070】反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って酸性化合物との塩またはフリー体として反応混合物から採取される。例えば、脱保護剤として酸性化合物を使用した反応混合物より析出した目的化合物を濾取することにより得られる。また、反応混合物を中和し、溶媒を留去して得られる残渣に水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。

【0071】得られた化合物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。

【0072】なお、本工程の R^6 の脱保護反応によって R^4 及び R^5 の保護基が除去されないように、 R^6 の保護基と R^4 及び R^5 の保護基の組み合わせを考慮すべきである。例えば、 R^6 の保護基が t -ブトキシカルボニルのよ

うな酸で除去される保護基である場合、 R^4 及び R^5 の保護基はベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基またはアリルオキシカルボニル、2-クロロアリルオキシカルボニルのような置換されていてもよいアリルオキシカルボニル基のような酸に対して安定な保護基を選択するのが好ましい。また、 R^6 の保護基がベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基のような接触水素添加で除去される保護基である場合、 R^4 及び R^5 の保護基は t -ブトキシカルボニルのような接触水素添加に対して安定な保護基を選択するのが好ましい。

【0073】第B5工程は、化合物(10)にアルキル基を導入して目的化合物(1)を製造する工程である。本工程は化合物(10)に溶媒中、塩基の存在下または非存在下にアルキル化剤を反応させることによって達成される。

【0074】アルキル化剤としては、例えばギ酸-ホルマリン；ホルマリン-シアノ水素化ホウ素ナトリウム；ホルマリン-水素-パラジウム炭素触媒若しくは酸化白金；ジメチル硫酸、ジエチル硫酸のようなジアルキル硫酸；ヨウ化メチル、ヨウ化エチルのようなハロゲン化アルキル類等を挙げることができ、好適にはギ酸-ホルマリンまたはジアルキル硫酸(特にジメチル硫酸)である。

【0075】アルキル化剤の使用量は、化合物(10)に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0076】出発原料の化合物(10)が酸性化合物との塩である場合には、塩基の存在下に行なうことが好ましい。使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に制限はないが、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンのようなトリアルキルアミン類； N -メチルピペリジン、 N -メチルモルホリンのような飽和環状アミン類；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような芳香族アミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物を挙げることができ、好適にはトリアルキルアミン類(特にジイソプロピルエチルアミン)である。塩基の使用量は、化合物(10)に含まれる酸性化合物に対して1モル当量である。

【0077】使用される溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に制限はなく、例えばアセトニトリルのようなニトリル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エー

テル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；水およびそれらの混合溶媒を挙げることができるが、好適にはニトリル類（特にアセトニトリル）、エステル類（特に酢酸エチル）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）またはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）であり、特に好適にはアセトニトリルである。

【0078】反応温度は、通常-10乃至100℃であり、好適には0℃乃至40℃である。反応時間は、原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分乃至

[C法]

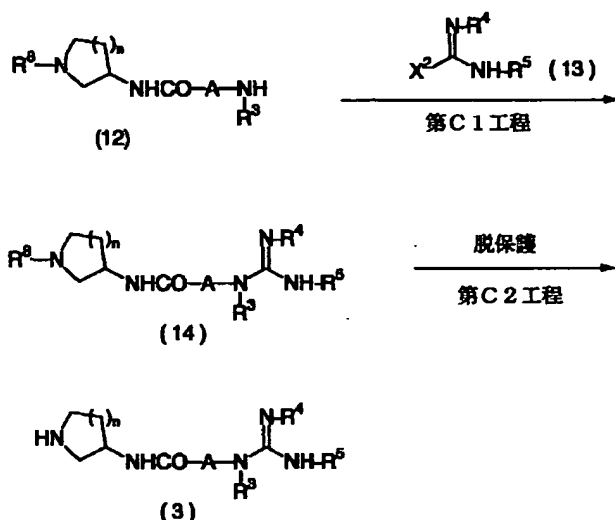
*至48時間であり、好適には1乃至24時間である。

【0079】反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液から溶媒を留去して得られる残渣に水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。

【0080】[C法] C法は、上記のA法またはB法において使用される一般式(3)で表わされる化合物を製造する方法である。

【0081】

【化5】



上記式中、n、A、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前述と同意義であり、 R^3 はアミノ基の保護基を示し、 X^2 は脱離基を示す。

【0082】第C1工程は、化合物(12)にアミジノ基を導入してグアニジノ化合物(14)を製造する工程である。本工程は化合物(12)に溶媒中グアニジノ化剤(13)を反応させることによって達成される。

【0083】グアニジノ化剤(13)は、式 $\text{X}^2\text{(C=NR}^4\text{)NHR}^5$ （式中、 R^4 、 R^5 及び X^2 は前述の通りである）で表わされる化合物またはその塩であれば特に制限されない。脱離基 X^2 としては、例えばピラゾリル、3-メチルピラゾリル、4-メチルピラゾリル、3,5-ジメチルピラゾリル、メチルチオ、メタンスルホニル、メタンスルフィニル、フェニルチオ、ベンゼンスルホニル、ベンゼンスルフィニル、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ、ニトロ、ニトロアミノ基等を挙げることができ、好適にはピラゾリル、3,5-ジメチルピラゾリル、メチルチオまたはトリフルオロメタンスルホニルアミノ基である。化合物の塩としては塩酸塩、1/2硫酸塩等を挙げることが

※でき、好適には1/2硫酸塩である。

【0084】グアニジノ化剤の使用量は、化合物(12)に対して通常0.8乃至2モル当量であり、好適には0.9乃至1.2当量である。

【0085】使用される溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に制限はなく、例えばアセトニトリルのようなニトリル類；酢酸エチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、n-ブタノールのようなアルコール類；水およびそれらの混合溶媒を挙げることができるが、好適にはニトリル類（特にアセトニトリル）、エステル類（特に酢酸エチル）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）またはアルコール類（特にn-ブタノール）であり、特に好適にはアセトニトリルまた

はトブタノールである。

【0086】反応温度は、通常0乃至150℃であり、好適には20℃乃至90℃である。反応時間は、原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常15分乃至24時間であり、好適には1乃至8時間である。

【0087】反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合物から溶媒を留去して得られる残渣に水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。

【0088】また、化合物(14)は酸性化合物との塩として単離することもできる。酸性化合物の塩としては、次工程の反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような無機酸類との塩；炭酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸のような有機カルボン酸類との塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸類との塩等を挙げることができるが、好適には塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩またはトリフルオロ酢酸塩である。

【0089】或いは、グアニジノ化剤としてS-メチルチオ尿素・1/2硫酸塩のような塩を使用し、反応溶媒としてもトブタノールのようなアルコール類を使用した場合、反応液にアセトンのような非プロトン性溶媒を加えることによって目的化合物の塩を晶析させることもできる。

【0090】第C2工程は、化合物(14)のアミノ基の保護基R⁸を除去して目的化合物(3)を製造する方法である。本工程は、第B4工程と同様にして達成することができる。

【0091】反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って酸性化合物との塩またはフリー体として反応混合物から採取される。例えば、酸性化合物との塩は、脱保護剤として酸性化合物を使用した反応混合物より析出した化合物を濾取することにより得られる。また、フリー体は、反応混合物を中和し、溶媒を留去して得られる残渣に水と混和しない有機溶剤を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。

【0092】化合物(3)の酸性化合物との塩としては、次工程の反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような無機酸類との塩；炭酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸のような有機カルボン酸類との塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のよう

な有機スルホン酸類との塩等を挙げることができるが、好適には塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩またはトリフルオロ酢酸塩であり、特に好適には硫酸塩である。

【0093】なお、第B4工程のR⁶の保護基の除去におけるのと同様に、本工程のR⁸の脱保護反応によってR⁴及びR⁵の保護基が除去されないように、R⁸の保護基とR⁴及びR⁵の保護基の組み合わせを考慮すべきである。

【0094】A法またはB法で得られた化合物(1)は酸性化合物との塩として単離することもできる。酸性化合物の塩としては、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような無機酸類との塩；炭酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸のような有機カルボン酸類との塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸類との塩等を挙げることができるが、好適には塩酸塩または硫酸塩である。

【0095】以上のようにして得られた一般式(1)で表わされるメルカプトピロリジン化合物及びその塩は、4位メルカプト基の保護基R¹を容易に除去し、カルバベネム骨格の2位側鎖として使用することができるので、カルバベネム系抗菌剤の製造中間体として極めて有用である。

【0096】

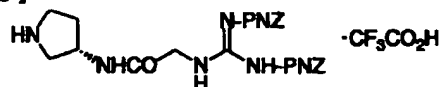
【実施例】以下、本発明を実施例及び参考例を挙げて更に詳細に説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。尚、実施例及び参考例中の核磁気共鳴スペクトルにおいて、重水中の測定には特に断りのない限り、トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d4を内部標準物質として使用し、その他の溶媒ではテトラメチルシランを内部標準物質として使用して測定した。

【0097】実施例 1

(S)-3-[2-[2,3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン・トリフルオロ酢酸塩

【0098】

【化6】



(1) 窒素気流中、参考例3の化合物(14.0g)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に1-H-ピラゾール[2,3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)]カルボキサミジン(22.0g)を加え、室温にて17時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル(1000ml)を加え、水、硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルとイソプロピルエーテルで粉末化し、濾取して

(S)-3-[2-[2,3-ビス(4-ニトロベンジルオキ

23

シカルボニル) グアニジノ]アセチルアミノ]-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン(24.2 g)を得た。

【0099】赤外線吸収スペクトル(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3317, 2977, 1739, 1690, 1646, 1523, 1410, 1348, 1292, 1164, 1064.

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.45 (9H, s), 1.73-1.89(1H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 3.13-3.27 (1H, m), 3.30-3.49 (2H, m), 3.61 (2H, d, J=11.5, 6.2 Hz), 4.07 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.21 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.51-7.58 (4H, m), 8.17-8.29 (4H, m), 8.92 (1H, t, J=4.8 Hz), 11.65 (1H, s).

MSスペクトル m/z : 644 (M+1)⁺.

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4$ として計算)

計算値: C, 52.25%; H, 5.17%; N, 15.23%; O, 27.34%.

実測値: C, 51.71%; H, 5.00%; N, 15.17%; O, 27.22%.

(2) 窒素気流中、氷冷下、実施例1-(1)の化合物(12.00 g)の塩化メチレン(48 ml)溶液にトリフルオロ酢酸(24 ml)を加え、氷冷下で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエーテルで粉末化した後、デカンテーションにより分離、減圧乾燥して、粉末の標記化合物(14.28 g)を得た。

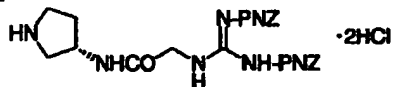
【0100】核磁気共鳴スペクトル(270 MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} : 1.75-1.85 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.85-3.05 (1H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.20-8.35 (4H, m).

【0101】実施例 2

(S)-3-[2-[2,3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン・2塩酸塩

【0102】

【化7】



窒素気流中、参考例4の化合物(3.05 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液にN,N'-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-S-メチルイソチオ尿素(5.61 g)を加え、室温で4.5時間撹拌した。反応混合物に5%食塩水(400 ml)を加え、酢酸エチル(400 ml)で抽出した。有機層を5%食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリルに溶解し、4N塩化水素/酢酸エチルを加え室温で40分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル

24

で粉末化した後、濾取して、粉末の標記化合物(6.34 g)を得た。

【0103】赤外線吸収スペクトル(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3203, 3056, 2948, 2745, 1750, 1682, 1592, 1522, 1348, 1211, 1066.

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} : 1.74-1.88 (1H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.92-3.04 (1H, m), 3.38-3.09 (3H, m), 3.87-4.06 (2H, m), 4.24-4.38 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.62 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.22-8.28 (4H, m), 8.62 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.12 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.45 (1H, s).

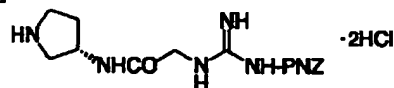
MSスペクトル m/z : 544 (M+1)⁺.

【0104】実施例 3

(S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン・2塩酸塩

【0105】

【化8】



(1) 窒素気流中、4-ニトロベンジルオキシカルボニルシアナミド(80 mg)のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液にクロロトリメチルシラン(43 mg)とトリエチルアミン(40 mg)を加え、参考例4で得られた化合物(88 mg)のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液にクロロトリメチルシラン(59 mg)とトリエチルアミン(55 mg)を加えた混合溶液を加え、室温で14時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル(50 ml)を加え、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10 g; メタノール: 酢酸エチル = 98:2~90:10)に付し、粉末の(S)-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン(75 mg)を得た。

【0106】赤外線吸収スペクトル(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3393, 3316, 2976, 1662, 1524, 1415, 1347, 1291, 1166, 1129, 1110.

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.44 (9H, s), 1.89-1.95 (1H, m), 2.02-2.18 (1H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 3.31-3.46 (3H, m), 3.57 (1H, d, J=10.4, 6.1 Hz), 3.81-3.99 (2H, m), 4.23-4.41 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.41 (1H, br), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.20 (2H, d, J=8.6 Hz).

MSスペクトル m/z : 465 (M+1)⁺.

(2) 窒素気流下、参考例4で得られた化合物(12

25

2mg)のメタノール(1ml)溶液にN-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-S-メチルイソチオ尿素(162mg)を加え、加熱し均一な溶液とした後、溶媒を留去し、80℃で2時間、100℃で2時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g、酢酸エチル、続いて酢酸エチル:メタノール=90:10)に付し、粉末の(S)-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン(161mg)を得た。スペクトルデータは実施例3-(1)の化合物に一致した。

(3) 窒素気流中、実施例1-(1)で得られた化合物(20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)溶液にチオ酢酸(3.33ml)と炭酸セシウム(7.59g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(2l)を加え、有機層を10%食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル420g、酢酸エチル:メタノール=95:5、続いて酢酸エチル:メタノール=90:10)に付し、イソプロピルエーテルで粉末化、洗浄して、粉末の(S)-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ](13.83g)を得た。スペクトルデータは実施例3-(1)の化合物に一致した。

(4) 窒素気流中、実施例3-(2)で得られた化合物(11.8g)のアセトニトリル(95ml)溶液に4N塩化水素/酢酸エチル(95ml)を加え、25℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え粉末化した後、濾取して、粉末の標記化合物(10.6g)を得た。

【0107】赤外線吸収スペクトル(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3361, 3035, 2733, 1742, 1695, 1630, 1555, 1519, 1345, 1255, 1233, 1183.

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, D₂O) δ_{ppm} : 2.02-2.12 (1H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 3.30 (1H, dd, J=12.6, 4.8 Hz), 3.38-3.52 (2H, m), 3.60 (1H, dd, J=12.6, 7.1 Hz), 4.18 (2H, s), 4.48-4.55 (1H, m), 5.42 (2H, s), 7.65 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.28 (2H, d, J=8.7 Hz).

MSスペクトル m/z: 365(M+1)⁺.

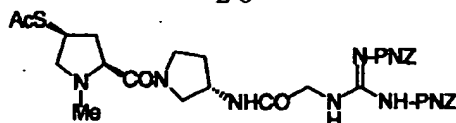
【0108】実施例 4

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[(3S)-3-[2-[2,3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン

【0109】

【化9】

26



窒素気流中、氷冷下、参考例1で得られた化合物(20g)のアセトニトリル溶液(400ml)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(70g)、塩化ビバロイル(12.5g)を加え、1時間攪拌した。反応液を-5℃に冷却後、実施例2で得られた化合物(62.2g)とN,N-ジイソプロピルアミン(25.4g)のアセトニトリル溶液(400ml)を加え、2時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル(700ml)、酢酸エチル(1.5l)を加え、有機層を10%食塩水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2kg、酢酸エチル:メタノール=9:1-8:2)に付し、アモルファス状の標記化合物(47.1g)を得た。

【0110】赤外線吸収スペクトル(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3307, 2950, 1739, 1686, 1643, 1552, 1523, 1441, 1348, 1292, 1106, 1064.

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 1.75-2.30 (3H, m), 2.28, 2.30, (3H, sx2), 2.32, 2.35 (3H, sx2), 2.59-2.70 (1H, m), 2.74-2.88 (1H, m), 3.03-3.20 (2H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 3.52-3.78 (2H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 3.91-4.11 (2H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 5.17-5.29 (2H, m), 5.31 (2H, s), 6.51, 6.71 (1H, dx2, J=7.1 Hz), 7.52-7.58 (4H, m), 8.19-8.28 (4H, m), 8.86-8.94 (1H, m).

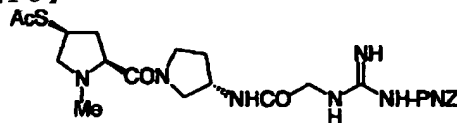
MSスペクトル m/z: 729 (M+1)⁺.

【0111】実施例 5

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン

【0112】

【化10】



(1) 窒素気流中、氷冷下、参考例1で得られた化合物(465mg)のアセトニトリル溶液(10ml)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.63g)、塩化ビバロイル(289mg)を加え、1時間攪拌した。反応液を-5℃に冷却後、実施例3-(3)で得られた化合物(1.0g)とN,N-ジイソプロピルアミン(1.48g)のアセトニトリル(15ml)溶液を加え、2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加え、有機層を10%食塩水、及び飽

27

和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル40g、酢酸エチル：メタノール=9：1、続いて酢酸エチル：メタノール=5：1）に付し、アモルファス状の標記化合物（782mg）を得た。

【0113】赤外線吸収スペクトル (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3295, 2950, 1685, 1639, 1549, 1522, 1448, 1347, 1290, 1110.

MSスペクトル m/z : 550 ($M+1$)⁺.

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.70-1.78 (1H, m), 1.85-2.04 (1H, m), 2.11-2.26 (1H, m), 2.28, 2.29 (3H, s×2), 2.34, 2.36 (3H, s×2), 2.70-2.83 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 3.20-3.43 (3H, m), 3.54-3.74 (3H, m), 3.84-4.12 (4H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 8.22-8.24 (2H, m).

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$ として計算)

計算値: C, 49.45%; H, 5.77%; N, 17.55%; S, 5.74%.

実測値: C, 48.29%; H, 5.50%; N, 17.45%; S, 5.31%.

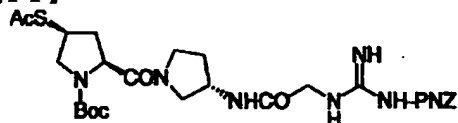
(2) 窒素気流中、氷冷下、参考例1で得られた化合物（500mg）とN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.47ml）のアセトニトリル溶液（10ml）に、塩化ビバロイル（0.31ml）を滴下し30分間撹拌した。反応液にN, N-ジイソプロピルアミン（1.5ml）を加え、実施例3で得られた化合物（1.08g）を5℃以下に保ち少量ずつ加えた後1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、5%食塩水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%メタノール/酢酸エチル、続いて20%メタノール/酢酸エチル）に付し、アモルファス状の標記化合物（1.00g）を得た。スペクトルデータは実施例5-（1）の化合物に一致した。

【0114】実施例 6

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン

【0115】

【化11】



(1) 窒素気流中、N-Boc-trans-ヒドロキシー-ε-プロリン（833mg）のアセトニトリル

28

（20ml）溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール（632mg）を加え、室温で1時間撹拌した後、実施例1-（2）で得られた化合物（1.97g）とN, N-ジイソプロピルエチルアミン（427mg）のアセトニトリル（40ml）溶液を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル120g、酢酸エチル、続いて酢酸エチル：メタノール=86：14）に付し、アモルファス状の(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2-[(3S)-3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン（2.03g）を得た。

【0116】赤外線吸収スペクトル (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3298, 1739, 1644, 1555, 1523, 1347, 1292, 1212, 1160, 1064.

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.41 (9H, s), 1.91-2.30 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.43-3.56 (2H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 3.95-4.13 (4H, m), 4.48-4.62 (3H, m), 5.17-5.22 (2H, m), 5.29-5.32 (2H, m), 7.50-7.59 (4H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.20-8.29 (4H, m), 8.85-9.00 (2H, m).

MSスペクトル m/z : 757 ($M+1$)⁺.

(2) 窒素気流中、実施例6-（1）で得られた化合物（357mg）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液に塩化メタンスルホニル（59mg）、トリエチルアミン（52mg）を加え、0℃で2時間撹拌した。さらに塩化メタンスルホニル（118mg）、トリエチルアミン（104mg）を加え、0℃で2時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（150ml）を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液（50ml）、飽和食塩水（50ml）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル35g、酢酸エチル：メタノール=95：5、続いて酢酸エチル：メタノール=90：10）に付し、無色粉末の(2S, 4R)-4-メチルスルホニルオキシ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2-[(3S)-3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン（278mg）を得た。

【0117】赤外線吸収スペクトル (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3326, 2976, 1739, 1696, 1646, 1524, 1348, 1170, 1063, 902.

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.41, 1.42 (9H, s×2), 2.05-2.19 (1H, m), 3.05, 3.07 (3H, s×2), 3.25-4.12 (8H, m), 4.49-4.62 (2H, m), 5.15-5.36 (5H, m), 7.52-7.59 (4H, m), 8.19-8.28 (4H,

■), 8.89-9.02(1H, ■).

MSスペクトル m/z : 835 ($M+1$)⁺.

(3) 窒素気流中、実施例6-(2)で得られた化合物(280mg)のN,N-ジメチルアセトアミド

(4.2ml)溶液にチオ酢酸(87mg)と炭酸セシウム(201mg)を加え、70℃で1時間、80℃で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(60ml)を加え、有機層を10%食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g、酢酸エチル:メタノール=95:5、続いて酢酸エチル:メタノール=98:12)に付し、アモルファス状の標記化合物(106mg)を得た。

【0118】核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41 (9H, s), 1.68-2.21 (3H, ■), 2.35 (3H, s), 2.53-2.63 (1H, ■), 3.25-4.02 (9H, ■), 4.18-4.27 (2H, ■), 5.18 (2H, s), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.21 (2H, d, J=8.8 Hz).

(4) 窒素気流中、N-Boc-trans-ヒドロキシ-L-プロリン(139mg)のアセトニトリル(2ml)溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(105mg)を加え、室温で1時間攪拌した後、実施例3-(3)で得られた化合物(200mg)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(71mg)のメタノール(1ml)溶液を加え、室温で7時間攪拌し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(36mg)を加えた後、さらに16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g、酢酸エチル:メタノール=9:1、続いて酢酸エチル:メタノール=7:3)に付し、アモルファス状の(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン(129mg)を得た。

【0119】核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.80-2.21 (2H, ■), 3.35-4.05 (9H, ■), 4.43-4.60 (3H, ■), 5.19 (2H, s), 5.58-5.62 (1H, ■), 7.55-7.59 (2H, ■), 7.74-7.80 (1H, ■), 8.19-8.22 (2H, ■).

(5) 窒素気流中、実施例7-(4)で得られた化合物(578mg)、トリエチルアミン(168μl)と、4-ジメチルアミノピリジン(29mg)のアセトニトリル(10ml)溶液に、塩化メタンスルホニル(93μl)を滴下し、0℃で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=95:50

5、続いて酢酸エチル:メタノール=90:10)に付し、アモルファス状の(2S, 4R)-4-メチルスルホニルオキシ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン(188mg)を得た。

【0120】核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39, 1.42 (9H, sx2), 2.29-2.58 (2H, ■), 3.07, 3.08 (3H, sx2), 3.38-4.05 (9H, ■), 4.42-4.58 (1H, ■), 4.52-4.59 (1H, ■), 5.18 (2H, s), 5.25-5.36 (1H, ■), 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.20 (2H, d, J=8.5 Hz).

MSスペクトル m/z : 656 ($M+1$)⁺.

(6) 窒素気流中、N-Boc-trans-ヒドロキシ-L-プロリン(347mg)のアセトニトリル(5ml)溶液に塩化メタンスルホニル(344mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(465mg)を加え、-10℃で1時間攪拌した後、実施例3-(4)で得られた化合物(400mg)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(310mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加え、有機層を10%食塩水(50mlで2回)、飽和食塩水50mlで順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20g、酢酸エチル:メタノール=95:5、続いて酢酸エチル:メタノール=90:10)付し、アモルファス状の(2S, 4R)-4-メチルスルホニルオキシ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン(206mg)を得た。スペクトルデータは実施例6-(5)の化合物に一致した。

(7) 窒素気流中、実施例6-(2)で得られた化合物(227mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(2.7ml)溶液にチオ酢酸(35mg)と炭酸セシウム(75mg)を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加え、有機層を10%食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g、酢酸エチル:メタノール=95:5、続いて酢酸エチル:メタノール=90:10)に付し、アモルファス状の(2S, 4R)-4-メチルスルホニルオキシ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン(138mg)を得た。スペクトル

31

ルデータは実施例6-(5)の化合物に一致した。

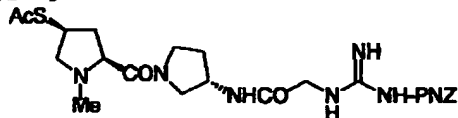
(8) 窒素気流中、実施例6-(7)で得られた化合物(135mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(4ml)溶液にチオ酢酸(27mg)と炭酸セシウム(75mg)を加え、60℃で2時間、70℃で3.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(60ml)を加え、有機層を10%食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g、酢酸エチル:メタノール=95:5、続いて酢酸エチル:メタノール=90:10)に付し、アモルファス状の標記化合物(69mg)を得た。スペクトルデータは実施例6-(3)の化合物に一致した。

【0121】実施例 7

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン

【0122】

【化12】



氷冷下、実施例6-(8)で得られた化合物(0.52g)の塩化メチレン(2.00ml)溶液に、4N塩化水素/酢酸エチル(0.82ml)を加え、5分間攪拌した後、反応混合物にエーテルを加えて粉末化し、デカンテーションにより分離、洗浄、減圧乾燥した。氷冷下、得られた粉末のアセトニトリル(10ml)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14ml)を加え5分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に蟻酸(0.12ml)とホルマリン(0.19ml)を加え、55℃で1.5時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物にアセトン及びエチルエーテルを加え粉末化、回収した。得られた粉末を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ナカライテスク製コスモシール75C18-PREP、15g)に付し、水-アセトニトリル(80:20)にて溶出した画分を集め、粉末状の標記化合物(0.17g)を得た。スペクトルデータは実施例5-(1)の化合物に一致した。

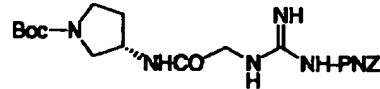
【0123】実施例 8

(S)-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン

【0124】

【化13】

32



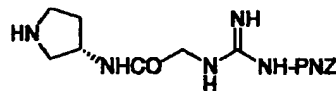
窒素気流中、実施例1-(1)で得られた化合物(20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)溶液にチオ酢酸(3.33ml)と炭酸セシウム(7.59g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(21)を加え、有機層を10%食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル420g、酢酸エチル:メタノール=95:5、続いて酢酸エチル:メタノール=90:10)に付し、イソプロピルエーテルで粉末化、洗浄して、粉末の標記目的化合物(13.83g)を得た。スペクトルデータは実施例3-(1)の化合物に一致した。

【0125】実施例 9

(S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン

20 【0126】

【化14】



実施例3-(3)で得られた化合物(2.5g)をイオン交換樹脂[DIAION/PA312、メタノール(1.5l)]で精製し、流出液を減圧濃縮した後、残留物をイソプロピルエーテルで結晶化、洗浄、減圧乾燥して、粉末状の標記目的化合物(1.93g)を得た。

30 【0127】赤外線吸収スペクトル (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3383, 3307, 1656, 1608, 1553, 1521, 1433, 1382, 1348, 1292.

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CD_3OH) δ_{ppm} : 1.62-1.75 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J=11.8, 4.6 Hz), 2.81-3.11 (3H, m), 3.87 (3H, s), 4.21-4.36 (1H, m), 5.20 (2H, s), 7.61 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.22 (2H, d, J=8.6 Hz).

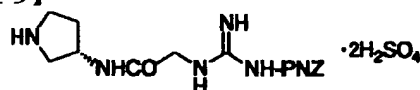
MSスペクトル m/z : 365($M+1$)⁺.

【0128】実施例 10

(S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン・2硫酸塩

【0129】

【化15】



(1) 参考例4-(2)で得られた化合物(5.00g)のt-ブタノール(100ml)溶液にN-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-S-メチルイソチオ

尿素・1/2硫酸塩(6.50g)を加え、内温82℃で6時間加熱還流した。反応混合物にアセトン(200ml)を加え0~5℃に冷却下30分間攪拌した後、析出した結晶を濾取、乾燥して(S)-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジン]アセチルアミノ]ピロリジン・1/2硫酸塩(10.50g)を得た。

【0130】核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.41 (9H, s), 1.60-2.15 (6H, m), 3.18-3.57 (4H, m), 4.05-4.35 (3H, m), 5.26 (2H, s), 7.53 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.17 (2H, d, J=8.1 Hz)。

(2) 0℃に冷却したメタノール(65ml)に濃硫酸(3.6ml)を滴下し、実施例10-(1)で得られた化合物(10.00g)を加えた。内温40℃で2時間攪拌し、25℃まで冷却した後、ジイソプロピルエーテル(100ml)を加え1.5時間攪拌した。析出した結晶を濾過、乾燥して、粉末の標記化合物(10.9g)を得た。

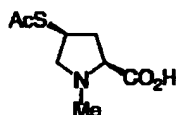
【0131】核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.85-1.96 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.13-3.44 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.31-4.39 (1H, m), 5.25 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (2H, d, J=8.6 Hz)。

【0132】参考例 1

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-ピロリジンカルボン酸

【0133】

【化16】



(1) (2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジンカルボン酸・tert-ブチルエステル(3.0g)を、テトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.2g)を加え、次いで、塩化メタンスルホン(2.8g)を滴下し、同温で2時間攪拌した後、室温で一夜放置した。不溶物を濾別し、減圧濃縮した後、残留物に酢酸エチル(150ml)を加え、水(100ml)続いて飽和食塩水(100ml)の順で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(関東化学製シリカゲル60N:180g、シクロヘキサン:酢酸エチル=65:35、続いてシクロヘキサン:酢酸エチル=60:40)に付し、粉末状の(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルスルホンオキシピロリジンカルボン酸・tert-ブチルエステル(3.5g)を得た。

【0134】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν max cm⁻¹: 1751, 1725, 1696, 1410, 1366, 1350, 1178, 1169。

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45, 1.47 (18H, s×2), 2.19-2.26 (1H, m), 2.52-2.69 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.70-3.88 (2H, m), 4.28-4.36 (1H, m), 5.23-5.25 (1H, m)。

(2) 参考例1-(1)で得られた化合物(3.0g)のN,N-ジメチルアセトアミド(30ml)溶液に、チオ酢酸(1.1g)と炭酸セシウム(2.3g)を加え、70℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加え、10%食塩水(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(100ml)の順で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(関東化学製シリカゲル60N:150g、ベンゼン:アセトニトリル=95:5)に附し、粉末状の(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジンカルボン酸・tert-ブチルエステル(2.3g)を得た。

【0135】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν max cm⁻¹: 1751, 1703, 1397, 1366, 1254, 1149, 1123, 1113。

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.44-1.48 (18H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.65-2.80 (1H, m), 3.27-3.39 (1H, m), 3.91-4.01 (2H, m), 4.16-4.27 (1H, m)。

(3) 参考例1-(2)で得られた化合物(0.69g)の蟻酸(3.5ml)溶液に、4N塩化水素/酢酸エチル(0.75ml)を加え、45℃で13.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物にエチルエーテルを加えて粉末化し、濾取、減圧乾燥して、粉末状の(2S, 4S)-4-アセチルチオ-2-ピロリジンカルボン酸・塩酸塩(0.42g)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, D₂O) δ ppm: 2.21-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.86-2.93 (1H, m), 3.42-3.47 (1H, m), 3.84-3.89 (1H, m), 4.13-4.20 (1H, m), 4.47-4.51 (1H, m)。

(4) 氷冷下、実施例1-(3)で得られた化合物(0.42g)の塩化メチレン(5ml)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.29ml)を加え、同温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に蟻酸(0.29ml)とホルマリン(0.45ml)を加え、55℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエチルエーテルで洗浄、デカンテーションにより分離して、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ナカライテスク製コスモシル75C18-PR EP 15g)に附し、水にて溶出した画分を集め、粉末状の標記化合物(0.21g)を得た。

【0136】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν max cm⁻¹:

ν : 1699, 1683, 1622, 1361, 1307, 1202, 1116.
核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, D_2O) δ ppm: 2.16-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.96-3.04 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.69-3.78 (2H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.22-4.28 (1H, m).

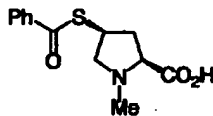
(5) 参考例1-(2)で得られた化合物(0.69g)を蟻酸(3.5ml)に溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル(0.75ml)を加え、45℃で15時間攪拌した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.46ml)とホルマリン(5.30ml)を加え、55℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をヘキサン、エチルエーテルの順に洗浄しデカンテーションにより分離した後、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ナカライテスク製コスモシル75C18-PREP 15g)に附し、水にて溶出した画分を集め、粉末状の標記化合物(0.18g)を得た。各種スペクトルデータは参考例1-(4)の化合物に一致した。

【0137】参考例 2

(2S, 4S)-4-ベンゾイルチオ-1-メチル-2-ピロリジンカルボン酸

【0138】

【化17】



(1) (2S, 4R)-1-アシルオキシカルボニル-4-メシルオキシ-1-ピロリジンカルボン酸・アリエステル(6.60g)をN,N-ジメチルホルムアミド(135ml)に溶解し、チオ安息香酸カリウム(7.00g)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(500ml)を加え、10%食塩水(300ml)、水(300ml)及び飽和食塩水(300ml)の順で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク製シリカゲル60:150g、ベンゼン:アセトニトリル=99:1)に附し、油状の(2S, 4S)-1-(アシルオキシカルボニル)-4-ベンゾイルチオ-2-ピロリジンカルボン酸・アリエステル(5.60g)を得た。

【0139】赤外線吸収スペクトル (KBr) ν max cm^{-1} : 1751, 1710, 1666, 1449, 1407, 1341, 1210, 1189, 1177.

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.10-2.20 (1H, m), 2.82-2.96 (1H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 4.47-4.72 (5H, m), 5.12-5.36 (4H, m), 5.83-5.99 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.90-7.92 (2H, m).

(2) 参考例2-(1)で得られた化合物(0.38g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

μ(0)(0.06g)及び、酢酸(0.30g)の塩化メチレン(20ml)溶液に、室温にて、水素化トリ-n-ブチルすず(0.64g)を加え30分間攪拌した。反応混合物に、ピリジン(0.40ml)を加え、減圧濃縮した後、残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ナカライテスク製コスモシル75C18-PREP 15g)に附し、水-メタノール(50:50)にて溶出した画分を集め、粉末状の(2S, 4S)-4-ベンゾイルチオ-2-ピロリジンカルボン酸(0.23g)を得た。

【0140】赤外線吸収スペクトル (KBr) ν max cm^{-1} :

1620, 1581, 1450, 1389, 1360, 1320, 1212.

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CD_3OD-D_2O) δ ppm: 2.42-2.31 (1H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.88-3.93 (1H, m), 4.19-4.34 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.94-7.97 (2H, m).

(3) 参考例2-(2)で得られた化合物(0.19g)に、蟻酸(0.11ml)とホルマリン(0.15ml)を加え、55℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエチルエーテルで洗浄しデカンテーションにより分離した後、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ナカライテスク製コスモシル75C18-PREP 15g)に附し、水-メタノール(50:50)にて溶出した画分を集め、アモルファス状の標記化合物(0.12g)を得た。

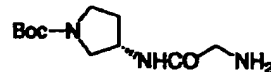
【0141】核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.20-2.38 (1H, m), 2.45-2.82 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.52-4.55 (4H, m), 7.38-7.56 (2H, m), 7.59-7.73 (1H, m), 7.83-8.00 (2H, m).

【0142】参考例 3

(3S)-3-(2-アミノアセチル)アミノ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン

【0143】

【化18】



(1) Z-グリシン(15.37g)のアセトニトリル(220ml)懸濁液にN,N-カルボニルジイミダゾール(12.48g)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下、(3S)-3-アミノ-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン(13.03g)のアセトニトリル(100ml)溶液を滴下し室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し水、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:8、ヘキサン:酢酸エチル=1:9続いて酢酸エチル)に付し、無色アモルファスの(3S)

−3−(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセチル)アミノ−1−(tert-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン(21.38g)を得た。

【0144】核磁気共鳴スペクトル(270 MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.70-1.90 (1H, br), 2.06-2.20 (1H, m), 3.05-3.26 (1H, br), 3.30-3.47 (2H, br), 3.55-3.66 (1H, m), 3.84 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.37-4.50 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.40-5.56 (1H, br), 6.38-6.45 (1H, br), 7.35 (5H, s).

(2) 参考例3-(1)の化合物(21.38g)のエタノール(350ml)溶液に7.5%パラジウム-炭素触媒(6.0g)を加え、35℃、1気圧で20分間水素を吸収させた。触媒を濾別した後、減圧濃縮して無色結晶の標記化合物(13.94g)を得た。

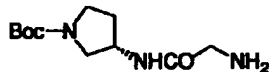
【0145】核磁気共鳴スペクトル(270 MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.73-1.93 (1H, br), 2.08-2.26 (1H, m), 3.08-3.57 (3H, m), 3.35 (2H, s), 3.57-3.70 (1H, m), 4.40-4.56 (1H, m).

【0146】参考例 4

(3S)−3−(2-アミノアセチル)アミノ−1−(tert-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン

【0147】

【化19】



(1) 窒素気流中、氷冷下(S)−3−アミノ−1−(tert-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン

(5.5g)の塩化メチレン(55ml)溶液に、トリエチルアミン(3.29g)とクロロアセチルクロリド(5.5g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、無色粉末の(S)−3−クロロアセチルアミノ−1−(tert-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン(7.75g)を無色粉末として得た。

【0148】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν cm^{−1}: 3328, 2978, 1671, 1547, 1421, 1367, 1159, 1112.

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.82-1.97 (1H, m), 2.18-2.41 (1H, m), 3.19-3.34 (1H, m), 3.38-3.57 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J=11.5, 6.3 Hz), 4.11 (2H, s), 4.43-4.52 (1H, m), 6.66 (1H, br). MSスペクトル m/z: 263 (M+1)⁺.

元素分析(C₁₁H₁₉N₂O₃Clとして計算)

計算値: C, 50.29%; H, 7.29%; N, 10.66%; Cl, 13.49%.

実測値: C, 49.99%; H, 7.06%; N, 10.60%; Cl, 13.50%.

(2) 窒素気流中、参考例4-(1)で得られた化合物(200mg)のメタノール(4ml)溶液にヨウ化ナトリウム(342mg)と28%アンモニア水(4ml)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水(20ml)、炭酸カリウム、塩化ナトリウムを加え塩化メチレンで抽出した(20mlで6回)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、油状の標記化合物(161mg)を得た。スペクトルデータは、参考例3-(2)の化合物に一致した。

(3) 窒素気流下、参考例4-(1)で得られた化合物(5.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液にアジ化ナトリウム(2.47g)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル500mlを加え、10%食塩水(300mlで3回)、続いて飽和食塩水(100ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g、ヘキサン:酢酸エチル=1:1、続いて1:5)に付し、アモルファス状の(S)−3−アジドアセチルアミノ−1−tert-ブチルオキシカルボニルピロリジノン(4.47g)をアモルファスとして得た。

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 2.14-2.23 (1H, m), 3.12-3.33 (1H, m), 3.36-3.51 (2H, m), 3.64 (1H, dd, J=11.5, 6.2 Hz), 4.01 (2H, s), 4.41-4.51 (1H, m), 6.36 (1H, br).

MSスペクトル m/z: 270 (M+1)⁺

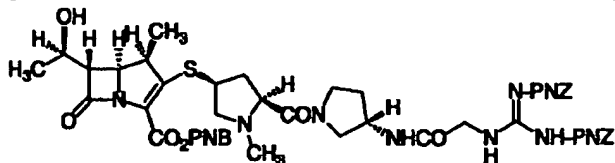
(4) 参考例4-(3)で得られた化合物(1.08g)のメタノール(21.6ml)溶液に20%水酸化パラジウム-炭素(1.08g)を加え、常温、常圧で3.5時間激しく攪拌しながら水素を吸収させた。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮して、油状の標記化合物(973mg)を得た。スペクトルデータは参考例3-(2)の化合物に一致した。

【0149】参考例 5

(1R, 5S, 6S)−2−[(2S, 4S)−2−[(3S)−3−[2−[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン−1-イルカルボニル]−1-メチルピロリジン−4-イルチオ]−6−[(1R)−1-ヒドロキシエチル]−1-メチル−1-カルバベン−2-エム−3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル

【0150】

【化20】



(2S, 4S)-4-アセチルチオ-2-[(3S)-3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン(4.3g)のN, N-ジメチルホルムアミド(86ml)溶液にヒドラジン・酢酸(652mg)を加え室温で4時間撹拌した。反応混合物に(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-ジフェニルホスホリルオキシ-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル(3.53g)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.34ml)を加え-30℃で3日間反応した。反応混合物を1%炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、析出した粉末を濾取、水洗した。得られた粉末を、テトラヒドロフラン：酢酸エチル=3：7に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%メタノール/酢酸エチル、続いて20%メタノール/酢酸エチル)で精製、更に、テトラヒドロフランに溶解し、酢酸エチル：エーテル=1：1にて再沈殿することにより、淡黄*

*色粉末の標記化合物(4.02g)を得た。

【0151】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3336, 1772, 1741, 1688, 1643, 1610, 1522, 1447, 1378, 1347.

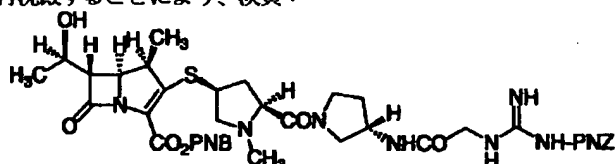
核磁気共鳴スペクトル(270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.17-1.40 (6H, m), 1.64-2.40 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.47-2.80 (2H, m), 3.00-3.38 (3H, m), 3.46-3.83 (5H, m), 3.93-4.60 (5H, m), 5.12-5.54 (6H, m), 7.21 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.46-7.70 (6H, m), 8.10-8.28 (6H, m), 8.80-9.10 (1H, br), 11.60 (1H, br).

【0152】参考例 6

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン-4-イルチオ]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル

【0153】

【化21】



(1) (2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン(1.00g)のメタノール(20ml)溶液に0℃でナトリウムメチラート(98.3mg)を加え1時間撹拌した。反応後、反応液に4N塩化水素/酢酸エチル(0.46ml)を加え減圧濃縮した。残留物はN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に溶解し、氷冷下(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-ジフェニルホスホリルオキシ-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル(1.08g)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.32ml)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に加え、0℃で一晩反応した。反応終了後、反応混合物を1%炭酸水素ナトリウム水溶液に加え析出した粉末を濾取、水 ※50

※洗、乾燥した。得られた粗粉末を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：酢酸エチル=1：3、続いてメタノール：酢酸エチル=1：2)に付し、標記化合物(975mg)を得た。

【0154】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3384, 3113, 3080, 2970, 2875, 2789, 1770, 1643, 1609, 1522, 1450, 1379, 1346, 1322, 1287, 1209, 1181, 1136, 1109.

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.08-2.22 (6H, m), 1.75-2.26 (6H, m), 2.44-2.76 (2H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 3.18-3.65 (6H, m), 3.68-3.90 (3H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.13-4.35 (2H, m), 5.05-5.15 (2H, m), 5.30, 5.45 (each 1H, d, J=14.1), 7.58 (2H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.18-8.33 (4H, m).

【0155】参考例 7

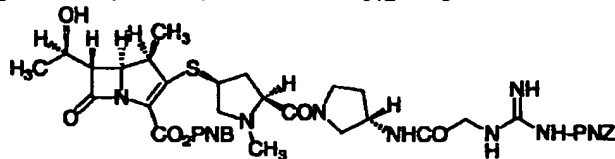
(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシ

41

42

シエチル]-1-メチル-2-[(2S, 4S)-2-
[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオ
キシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリ
ジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン-*

*4-イルチオ]-1-カルバペン-2-エム-3-カル
ボン酸 4-ニトロベンジルエステル
【0156】
【化22】



(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-メチル-2-
[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオ
キシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミノ]ピロリ
ジン-1-イルカルボニル]ピロリジン(500mg)
のエタノール(5ml)溶液に4N塩化水素/酢酸エチ
ル(2.7ml)を加え50℃で3時間撹拌した。反応
混合物にエーテルを加え析出した粉末をデカンテーシ
ョンにより分離して、減圧乾燥した。得られた粉末をN,
N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、氷冷
下N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.63m
l)と(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒ
ドロキシエチル]-1-メチル-2-ジフェニルホスホ
リルオキシ-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン
酸 4-ニトロベンジルエステル(541mg)を加え
一夜反応した。反応終了後、反応混合物を1%炭酸水素
ナトリウム水溶液に加え析出した粉末を濾取、水洗、乾※

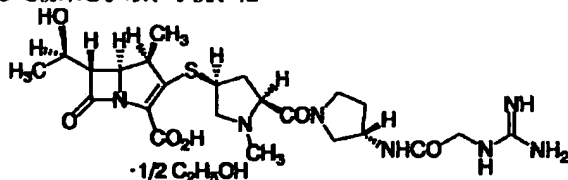
※燥した。得られた粗粉末を、シリカゲルカラムクロマト
グラフィー(30%メタノール/酢酸エチル、続いて5
0%メタノール/酢酸エチル)に付し、標記化合物(4
46mg)を得た。このものは、赤外線吸収スペクトル
及び核磁気共鳴スペクトルにおいて参考例6-(2)で
得られた化合物に一致した。

【0157】参考例 8

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-
[(3S)-3-(2-グアニジノアセチルアミノ)ピ
ロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジ
ン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシ
エチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3
-カルボン酸・1/2エタノール

【0158】

【化23】



(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-
[(3S)-3-[2-[2, 3-ビス(4-ニトロベ
ンジルオキシカルボニル)グアニジノ]アセチルアミ
ノ]ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピ
ロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒド
ロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エ
ム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル(1
0.00g)のテトラヒドフラン(250ml)-水
(150ml)溶液に7.5%パラジウム-炭素(5
3.1%水含有)(10.00g)を加え、35℃で撹
拌しながら水素を2時間吸収させた。触媒を濾別し、濾
液をエーテルで洗浄した後、メンブレンフィルターで濾
過してから、約50mlまで減圧濃縮した。残留物に、
エタノール100mlを加え、超音波にて刺激し結晶を
析出させた後、氷冷却下静置した。析出した結晶を濾
取、エタノール:水=2:1、エタノール、エーテルの
順で洗浄、乾燥し、無色結晶の標記化合物(3.30
g)を得た。

★【0159】融点 235-250℃(分解)。

【0160】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3405, 3344, 3273, 3207, 2969, 2883, 2795, 1760,
1673, 1644, 1591, 1553, 1452, 1415, 1381, 1370, 1
341, 1311, 1283, 1255.

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.15-1.
25 (4.5H, m), 1.30 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.57-1.72 (1
H, m), 1.93-2.13 (1H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.27,
2.29 (3H, s×2), 2.68-2.88 (2H, m), 3.08 (1H, d,
J=10.7 Hz), 3.29-3.73 (7H, m), 3.75-3.93 (2H, m),
4.01 (3H, s), 4.16-4.31 (2H, m), 4.37-4.49 (1H,
m).

元素分析(C₂₃H₃₅N₇O₆S·1/2C₂H₆Oとして計算)

計算値: C, 51.41%; H, 6.83%; N, 17.49%; S, 5.72%.

実測値: C, 51.13%; H, 6.96%; N, 17.17%; S, 5.72%.

【0161】参考例 9

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-
[(3S)-3-(2-グアニジノアセチルアミノ)ピ

43

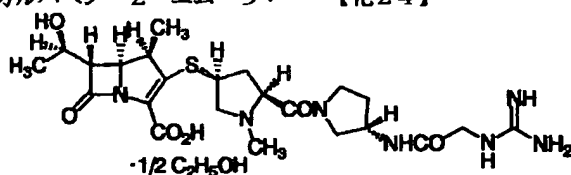
44

ロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3*

*-カルボン酸・1/2エタノール

【0162】

【化24】



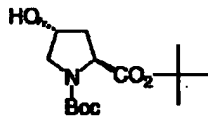
(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S, 4S)-1-メチル-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) グアニジノ] アセチルアミノ] ピロリジン-1-イルカルボニル] ピロリジン-4-イルチオ]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル (112mg) のテトラヒドフラン (2.2ml)-水 (2.2ml) 溶液に7.5%パラジウム-炭素 (53.1%水含有) (112mg) を加え、35℃で攪拌しながら水素を2時間吸収させた。触媒を濾別し、濾液をエーテルで洗浄した後、メンブレンフィルターで濾過してから、約1mlまで減圧濃縮した。残留物に、エタノール2mlを加え、超音波にて刺激し結晶を析出させた後、氷冷下、静置した。析出した結晶を濾取、エタノール：水=2：1、エタノール、エーテルの順で洗浄、乾燥し、無色粉末結晶の標記化合物 (45mg) を得た。このものは、融点、赤外線吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析において参考例8で得られた化合物に一致した。

【0163】参考例 10

(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジンカルボン酸・tert-ブチルエステル

【0164】

【化25】



(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジンカルボン酸 (1.31g) と塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (2.28g) のN, N-ジメチルアセタミド (80ml) 溶液に臭化tert-ブチル (45.7ml) と炭酸カリウム (30.4g) を加え55℃で30時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、10%食塩水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、無色粉末の標記目的化合物 (2.36g) を得た。

【0165】核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6)

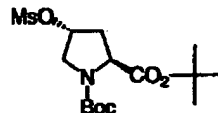
10※ δ ppm: 1.28-1.46 (18H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 3.18-3.45 (2H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m).

【0166】参考例 11

(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルスルホニルオキシピロリジンカルボン酸・tert-ブチルエステル

【0167】

【化26】



20

(1) 氷冷下、(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジンカルボン酸 (2.31g) とトリエチルアミン (1.39ml) の乾燥塩化メチレン (50ml) 溶液にクロロトリメチルシラン (1.27ml) を滴下した。室温で1時間攪拌した後、氷冷下トリエチルアミン (1.68ml) を加えてから塩化メタンスルホニル (0.93ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物に酢酸エチルを加えてから、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン：アセトニトリル=9：1、ベンゼン：アセトニトリル=8：2、続いてベンゼン：アセトニトリル=7：3) に付し、アモルファス状の (2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルスルホニルオキシピロリジンカルボン酸 (2.22g) を得た。

40 【0168】核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, $CDCl_3$)
 δ ppm: 1.33-1.58 (9H, m), 2.25-2.83 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.63-3.82 (2H, m), 4.37-4.60 (1H, m), 5.20-5.33 (1H, m).

(2) 氷冷下、参考例11-(1) で得られた化合物 (1.30g) の乾燥アセトニトリル (50ml) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボナート (1.37g)、トリエチルアミン (0.88ml) と4-ジメチルアミノピリジン (0.05g) を加え室温で一晩反応した後、40℃で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

※50

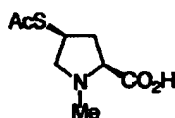
グネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル＝65：35、続いてシクロヘキサン：酢酸エチル＝60：40）に付し、粉末状の標記目的化合物（600mg）を得た。各種スペクトルデータは参考例1-（1）の化合物に一致した。

【0169】参考例 12

（2S, 4S）-4-アセチルチオ-1-メチル-2-ピロリジンカルボン酸

【0170】

【化27】



（1）窒素気流中、水酸化ナトリウム（60%鉱油懸濁）（432mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（25ml）懸濁液に、室温で（2S, 4R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-ヒドロキシピロリジンカルボン酸（2.50g）を少量ずつ加え、次に臭化アリル（1.96g）を滴下し、一夜反応した。反応混合物に酢酸エチルを加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付し、無色油状の（2S, 4R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-ヒドロキシピロリジンカルボン酸・アリルエステル（2.86g）を得た。

【0171】赤外線吸収スペクトル（KBr） ν_{\max} cm^{-1} ：3443, 1749, 1702, 1680, 1547, 1479, 1455, 1414, 1369, 1341.

核磁気共鳴スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：1.42, 1.46 (9H, s×2), 1.78-1.90 (1H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.22-2.38 (1H, m), 2.40-2.68 (2H, m), 4.38-4.74 (4H, m), 5.19-5.39 (2H, m), 5.86-5.98 (1H, m).

MSスペクトル m/z ：272 ($M+1$)⁺.

（2）窒素気流中（2S, 4R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-ヒドロキシピロリジンカルボン酸（5.00g）とトリエチルアミン（3.34ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（25ml）溶液に、臭化アリル（2.88g）を滴下し、60℃で3時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付し、無色油状の（2S, 4R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-ヒドロキシピロリジンカルボン酸・アリルエステル（5.00g）を得た。各種スペクトルデータは参考例12-（1）の化合物に一致した。

00g）を得た。各種スペクトルデータは参考例12-（1）の化合物に一致した。

（3）窒素気流中、0℃で参考例12-（1）で得られた化合物（4.90g）とトリエチルアミン（2.20g）のテトラヒドロフラン（60ml）溶液に、塩化メタンスルホニル（2.28g）を滴下し、0℃で30分間、室温で2.5時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、10%食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1、続いてヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、無色油状の（2S, 4R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-メチルスルホニルオキシピロリジンカルボン酸・アリルエステル（6.24g）を得た。

【0172】赤外線吸収スペクトル（KBr） ν_{\max} cm^{-1} ：1748, 1702, 1650, 1545, 1480, 1456, 1403, 1367, 1286, 1260, 1233, 1174.

核磁気共鳴スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：1.42, 1.47 (9H, s×2), 2.22-2.82 (1H, m), 2.54-2.73 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.68-3.90 (2H, m), 4.37-4.73 (3H, m), 5.17-5.38 (3H, m), 5.83-5.97 (1H, m). MSスペクトル m/z ：350 ($M+1$)⁺.

（4）窒素気流中、参考例12-（3）で得られた化合物（9.78g）のN,N-ジメチルアセトアミド（100ml）溶液に、チオ酢酸（3.62g）と炭酸セシウム（7.75g）を加え、70℃で1.5時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、20%食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水の順で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1、続いてヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に附し、油状の（2S, 4S）-4-アセチルチオ-1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジンカルボン酸・アリルエステル（8.02g）を得た。

【0173】赤外線吸収スペクトル（KBr） ν_{\max} cm^{-1} ：1751, 1702, 1650, 1479, 1455, 1397, 1368, 1292, 1257.

核磁気共鳴スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：1.41, 1.46 (9H, m), 1.92-2.05 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.65-2.84 (1H, m), 3.27-3.40 (1H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.28-4.44 (1H, m), 4.55-4.77 (2H, m), 5.20-5.40 (2H, m), 5.84-6.00 (1H, m).

MSスペクトル m/z ：330 ($M+1$)⁺.

（5）窒素気流中、参考例12-（4）で得られた化合物（329mg）、蟻酸（189 μ l）、トリエチルアミン（701 μ l）、トリフェニルホスフィン（58mg）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジ

ウム(0)(58mg)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液を室温で一晩反応した。反応混合物に酢酸エチルを加え、希塩酸、10%食塩水、及び飽和食塩水の順で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1、ヘキサン:酢酸エチル=1:2、ヘキサン:酢酸エチル=1:4、続いてヘキサン:酢酸エチル=1:5)に附し、粉末状の(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジンカルボン酸(279mg)を得た。

【0174】核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.32, 1.43 (9H, m), 1.96-2.15 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.56-2.85 (1H, m), 3.23-3.40 (1H, m), 3.90-4.04 (2H, m), 4.27-4.45 (1H, m).

(6) 窒素気流中、参考例12-(4)で得られた化合物(329mg)、蟻酸(189μl)、トリエチルアミン(701μl)、トリフェニルホスフィン(92mg)と酢酸パラジウム(11mg)のテトラヒドロフラン(9.5ml)溶液を室温で5.5時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、希塩酸、10%食塩水、及び飽和食塩水の順で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1、ヘキサン:酢酸エチル=1:2、ヘキサン:酢酸エチル=1:4、続いてヘキサン:酢酸エチル=1:5)に附し、粉末状の(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジンカルボン酸(257mg)を得た。スペクトルデータは、参考例12-(5)の化合物に一致した。

(7) 窒素気流中、参考例12-(4)で得られた化合物(329mg)、蟻酸(189μl)、トリエチルアミン(701μl)、トリフェニルホスフィン(92mg)と塩化パラジウムトリフェニルホスフィン錯体(35mg)のテトラヒドロフラン(9ml)溶液を室温で一晩反応した。反応混合物に酢酸エチルを加え、希塩酸、10%食塩水、及び飽和食塩水の順で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1、ヘキサン:酢酸エチル=1:2、ヘキサン:酢酸エチル=1:4、続いてヘキサン:酢酸エチル=1:5)に附し、粉末状の(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジンカルボン酸(199mg)を得た。スペクトルデータは、参考例12-(5)の化合物に一致した。

(8) 参考例12-(5)で得られた化合物(250mg)の蟻酸(4ml)溶液を室温で4時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して、粉末の(2S, 4S)-4-アセチルチオピロリジンカルボン酸(218mg)を得

た。

【0175】核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, DMSO-d₆+CDCl₃) δ ppm: 2.04-2.14 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.70-2.81 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 4.02-4.15 (2H, m).

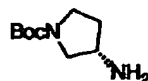
(9) 参考例12-(5)で得られた化合物(1.10g)の蟻酸(10ml)溶液を室温で4時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物に蟻酸(430μl)とホルマリン(1.3ml)を加え55℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエチルエーテルで洗浄、デカンテーションにより分離して、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ナカライテスク製コスモシル75C18-PREP)に附し、水にて溶出した画分を集め、粉末状の標記化合物(302mg)を得た。参考例1-(4)の化合物に一致した。

【0176】参考例 13

(S)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン

【0177】

【化28】



(1) (R)-3-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩(1.0g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(819mg)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(1.77g)を加えた。反応液にジクロロメタン(300ml)を加え、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50g、ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:4)で精製し、油状物質として(R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン(1.51g)を得た。

【0178】核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.93-2.02 (2H, m), 3.27-3.56 (4H, m), 4.42-4.49 (1H, m).

MSスペクトル m/z: 187 (M⁺).

(2) 参考例13-(1)で得られた化合物(2.33g)をジクロロメタン(45ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(1.39g)および塩化メタンスルホニル(1.57g)を加えた。反応液に酢酸エチル(150ml)を加え、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50g、ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:3)で精製し、油状物質として(R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-メタンスルホニルオキシピロリジン(3.29g)を得た。

【0179】赤外線吸収スペクトル (neat) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 2978, 1695, 1409, 1364, 1171, 1118, 958, 902.

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) $\delta \text{ ppm}$: 1.47 (9H, s), 2.08-2.20 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.41-3.73 (4H, m), 5.24-5.28 (1H, m).

MSスペクトル m/z : 266 ($M+1$)⁺.

(3) 窒素気流下、参考例13-(2)で得られた化合物 (1.0 g) のDMF溶液 (20 ml) にアジ化ナトリウム (270 mg) を加え、100°Cで2.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (300 ml) を加え、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50g、ヘキサン: 酢酸エチル=5:1-1:1) で精製し、油状物質として (S)-3-アジド-1-tert-ブチルオキシカルボニルピロリジン (734 mg) を得た。

【0180】赤外線吸収スペクトル (neat) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 2978, 2104, 1699, 1405, 1168, 1114.

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) $\delta \text{ ppm}$: 1.47 (9H, s), 1.96-2.20 (2H, m), 3.13-3.28 (4H, m), 4.10-4.18 (1H, m).

MSスペクトル m/z : 213 ($M+1$)⁺.

(4) 窒素気流下、参考例13-(3)で得られた化合物 (100 mg) のアセトニトリル溶液 (2 ml) にトリフェニルホスフィン (130 mg) を加え、70°Cで1.5時間撹拌した後、硫酸ナトリウム・10水和物 (159 mg) を加え3.5時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮乾固した。水 (20 ml) と1N塩酸 (0.71 ml) を加え、水層をジクロロメタンで

洗浄した後、水層に炭酸カリウム、塩化ナトリウムをくわえ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、無色粉末として (S)-3-アミノ-1-tert-ブチルオキシカルボニルピロリジン (78 mg) を得た。

【0181】赤外線吸収スペクトル (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 2976, 1695, 1416, 1175.

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, D_2O) $\delta \text{ ppm}$: 1.47 (9H, s), 2.04-2.16 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.62-3.79 (1H, m), 3.95-4.03 (1H, m).

MSスペクトル m/z : 187 ($M+1$)⁺.

(5) 参考例13-(3)で得られた化合物 (200 mg) のメタノール溶液 (4 ml) に10% パラジウム-炭素触媒 (200 mg) を加え、水素気流下、室温で5時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (逆相用シリカゲル 10g、水: アセトニトリル=4:1-1:1) で精製し、無色粉末として (S)-3-アミノ-1-tert-ブチルオキシカルボニルピロリジン (118 mg) を得た。

【0182】赤外線吸収スペクトル (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 2976, 1695, 1416, 1175.

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 2976, 1695, 1416, 1175.

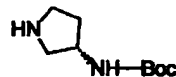
核磁気共鳴スペクトル (400MHz, D_2O) $\delta \text{ ppm}$: 1.47 (9H, s), 2.04-2.16 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.62-3.79 (1H, m), 3.95-4.03 (1H, m). MSスペクトル m/z : 187 ($M+1$)⁺.

参考例 14

(3S)-3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピロリジン

【0183】

【化29】



(1) 塩化カルシウム (2.2 g) を乾燥エタノール (25 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム (0.57 g) を加え、同温で1時間撹拌した。次いで、L-N-tert-ブチルオキシカルボニルアスパラギン酸 ジメチル (2.6 g) の乾燥エタノール (25 ml) 溶液を、氷冷下、滴下により加え、同温で2時間、室温で3時間撹拌した後、室温で一晩放置した。

【0184】反応液に、氷冷下、クエン酸水溶液を加え、pHを4に調整し、次いで、同温にて炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pHを6に調整した後、減圧濃縮によりエタノールを溜去した。残った水層に食塩を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を併せて無水硫酸マグネシウムで脱水、減圧濃縮した。

【0185】残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学製シリカゲルFL-100B (100g) に附し、酢酸エチル: メタノール (95:5) にて溶出した画分より、油状の (2S)-2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-1,4-ブタンジオール (2.0 g) を得た。

【0186】赤外線吸収スペクトル (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3348, 2977, 2936, 1687, 1529, 1368, 1251, 1172, 1055.

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) $\delta \text{ ppm}$: 1.45 (9H, s), 1.54-1.65 (1H, m), 1.77-1.88 (1H, m), 2.65-3.10 (1H, br), 3.20-3.55 (1H, br), 3.63-3.93 (5H, m), 5.09-5.10 (1H, m).

40 MSスペクトル m/e : 206 ($M+1$)⁺.

(2) 参考例14-(1)で得られた化合物 (2.0 g) を、乾燥塩化メチレン (40 ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (4.2 ml) 及び、塩化メタンスルホニル (1.9 ml) を滴下により加え、同温で1時間、室温で30分間撹拌した。

【0187】反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水、減圧濃縮した。

【0188】残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア化学製シリカゲルFL-100B

51

(100g)に附し、塩化メチレン：シクロヘキサン：酢酸エチル(50：20：30)にて溶出した画分より、粉末状の2S)-2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-1,4-ジメタンスルホンオキシシブタン(2.8g)を得た。

【0189】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3387, 1687, 1514, 1347, 1172.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.93-2.11 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.88 (3H, s), 4.04-4.11 (1H, m), 4.25-4.40 (4H, m), 4.79-4.81 (1H, m).

MSスペクトル m/z : 362 ($M+1$)⁺.

(3) 参考例14-(2)で得られた化合物(0.5g)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、28%-アンモニア水(5ml)及び炭酸ナトリウム(1.5g)を加え、室温で2日間攪拌した後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮、減圧乾燥した。

【0190】残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア化学製シリカゲルFL-100B

(15g)に附し、塩化メチレン：メタノール(50：50～0：100)にて溶出した画分より、アモルファス状の標記目的化合物(0.07g)を得た。

【0191】核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.53-1.68 (1H, m), 2.03-2.18 (1H, m), 2.27-2.46 (1H, br), 2.73-2.82 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 4.01-4.21 (1H, br), 4.72-4.93 (1H, br).

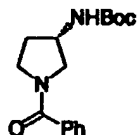
MSスペクトル m/z : 187 ($M+1$)⁺.

参考例 15

(S)-1-ベンゾイル-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン

【0192】

【化30】



(1) 窒素気流下、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アスパラギン(4.64g)のアセトニトリル溶液(50ml)にトリエチルアミン(6.68g)塩化メタンスルホン(2.52g)を加え、-20℃で30分攪拌した。さらに-10℃でクロロギ酸エチル(4.77g)を加え、30分攪拌後、メタノール(13ml)、トリエチルアミン(4.05mg)を加えた。室温まで昇温後、室温で30分攪拌し、反応液に酢酸エチル(150ml)を加えた。有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150g、ヘキサン：酢酸エチル

52

=2：1-1：2)で精製し、無色粉末として(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノプロピオン酸メチル(4.19g)を得、さらにヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより無色結晶(2.64g)を得た。

【0193】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3360, 2995, 1737, 1676, 1522, 1352, 1298, 1235, 1205, 1160.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 2.29 (1H, dd, $J = 16.8, 4.4$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 16.8, 5.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.48-4.58 (1H, m), 5.39-5.52 (1H, m).

MSスペクトル m/z : 229 ($M+1$)⁺.

旋光度 $[\alpha]_D^{25} +41.2^\circ$ (c 1.13, CHCl_3)

融点 80-81℃

(2) 窒素気流下、塩化カルシウム(139mg)及び水素化ホウ素ナトリウム(47mg)のエタノール溶液(5ml)に、参考例15-(1)で得られた化合物(285mg)を加え、0℃で1時間、室温で30分攪拌した。反応液に、クエン酸水溶液を加えた後、重曹水で中和し酢酸エチル(50ml)を加え抽出した。有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10g、ヘキサン：酢酸エチル=1：2-1：6)で精製し、無色油状物質として(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノプロパノール(225mg)を得た。

【0194】赤外線吸収スペクトル(neat) ν_{\max} cm^{-1} : 3432, 3351, 2980, 1693, 1525, 1369, 1253, 1170, 1064, 916, 735.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 2.19 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.73 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.67-3.89 (2H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 5.04 (1H, br d, $J = 7.3$ Hz).

MSスペクトル m/z : 201 ($M+1$)⁺.

(3) 窒素気流下、参考例15-(2)で得られた化合物(1.09g)のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に、トリエチルアミン(661mg)塩化メタンスルホン(686mg)を加え、0℃で1時間、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル(150ml)を加え抽出し、有機層を希塩酸、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50g、ヘキサン：酢酸エチル=2：1-1：6)で精製し、(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-1-メタンスルホンオキシシブタン(1.38g)を得、さらにヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより無色結晶(1.15g)を得た。

【0195】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm^{-1}

53

δ : 3353, 2983, 1684, 1530, 1352, 1290, 1171, 1005, 972, 834.

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 2.76 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.11 (3H, s), 4.17-4.28 (1H, m), 4.34 (1H, dd, $J = 10.3, 3.7$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 4.95-5.07 (1H, m).

MSスペクトル m/z : 279 ($M+1$)⁺

旋光度 $[\alpha]_D^{25} +8.83^\circ$ (c 0.68, CHCl_3)

融点 110-111°C

(4) 窒素気流下、参考例15-(3)で得られた化合物(1.39 g)のDMF溶液(15ml)にアジ化ナトリウム(598 mg)を加え、50°Cで5時間撹拌した後、反応液に酢酸エチル150mlを加え、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150g、ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、油状物質として(S)-1-アジド-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノプロパン(1.09 g)を得た。

【0196】赤外線吸収スペクトル (neat) cm^{-1} : 3339, 2981, 2108, 1699, 1522, 1369, 1253, 1169.

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 2.60-2.79 (2H, m), 3.55 (2H, dd, $J = 12.5, 5.9$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz), 3.97-4.12 (1H, m), 4.76-4.93 (1H, br).

MSスペクトル m/z : 226 ($M+1$)⁺

旋光度 $[\alpha]_D^{25} +2.94^\circ$ (c 0.66, CHCl_3)

(5) 参考例15-(4)で得られた化合物(56 mg)をメタノール(2ml)及び水(225 μ l)に溶解し、5%ロジウム-炭素触媒(51 mg)を加え、室温、水素気流下に7時間反応させた。触媒をろ過した後、ろ液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフランに溶解し、トリエチルアミン(101 mg)塩化ベンゾイル(105 mg)を加えた。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 5g、ヘキサン:酢酸エチル=1:2-1:6)で精製し、無色油状物質として標記目的化合物(S)-1-ベンゾイル-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン(43 mg)を得た。

【0197】赤外線吸収スペクトル (neat) cm^{-1} : 3300, 2977, 1711, 1622, 1528, 1429, 1171.

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.41, 1.47 (9H, s x2), 1.82-1.94 (1H, m), 2.08-2.30 (1H, m), 3.25-3.96 (4H, m), 4.08-4.38 (1H, m), 4.54-4.73 (1H, m), 7.39-7.57 (5H, m).

MSスペクトル m/z : 279 (M)⁺

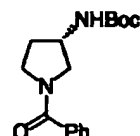
参考例 16

54

(S)-1-ベンゾイル-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン

【0198】

【化31】



- 10 (1) 窒素気流下、参考例14-(2)で得られた化合物(91 mg)のDMF溶液(3ml)にアジ化ナトリウム(36 mg)を加え、氷冷下で23時間撹拌した後、室温で5時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(20 ml)を加え、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 5g、ヘキサン:酢酸エチル:ジクロロメタン=1:1:1-1:3:1)で精製し、無色結晶として(S)-4-アジド-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メタン
- 20 スルホニルオキシブタン(54 mg)を得た。

【0199】赤外線吸収スペクトル (neat) cm^{-1} : 3355, 2940, 2109, 1689, 1527, 1354, 1184, 977.

核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.71-1.92 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.39-3.51 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J = 10.3, 3.7$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J = 10.3, 5.1$ Hz), 4.73 (1H, br d, $J = 8.1$ Hz).

MSスペクトル m/z : 309 ($M+1$)⁺

旋光度 $[\alpha]_D^{25} -28.1^\circ$ (c 1.08, CHCl_3)

- 30 融点 80-81°C

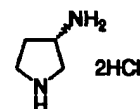
(2) 参考例16-(1)で得られた化合物(77 mg)をメタノール(2ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素触媒(54 mg)を加え、室温、水素気流下に1時間反応させた。触媒をろ過し、ろ液を50°Cで10時間加熱した後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフランに溶解し、トリエチルアミン(101 mg)塩化ベンゾイル(105 mg)を加えた。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して、標記目的化合物(67 mg)を得た。スペクトルデータは参考例15-(5)の化合物に一致した。

参考例 17

(S)-3-アミノピロリジン・2塩酸塩

【0200】

【化32】



- 50 (1) 窒素気流下、L-アスパラギン(6.00

g)のアセトニトリル-水(1:1)混合溶媒(80ml)に溶解し、トリエチルアミン(20.2g)を加え、室温で30分攪拌した。氷冷下、クロロギ酸メチル(15.1g)を加え、1.5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣に酢酸エチル、希塩酸を加え抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、油状物質として(S)-3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノプロピオン酸(6.11g)を得た。

【0201】赤外線吸収スペクトル(neat) ν_{\max} cm^{-1} : 3345, 2962, 1724, 1534, 1441, 1265, 1066.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 3.00 (1H, dd, $J = 16.8, 4.4$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 16.8, 5.1$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.55-4.65 (1H, m), 5.72 (1H, br d, $J = 5.9$ Hz).

MSスペクトル m/z : 173 ($M+1$)⁺

(2) 窒素気流下、参考例17-(1)で得られた化合物(6.11g)をDMF(60ml)に溶解し、炭酸セシウム(9.25g)を加え、50℃で1時間攪拌した。さらに氷冷下、ヨウ化メチル(8.57g)を加え、室温で1.5時間、40℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(600ml)を加え、有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル300g、ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:3)で精製し、無色結晶として(S)-3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノプロピオン酸メチル(4.58g)を得た。

【0202】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3326, 2954, 1740, 1690, 1539, 1357, 1296, 1070, 1031.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.95 (1H, dd, $J = 17.2, 4.8$ Hz), 3.05 (1H, dd, $J = 17.2, 5.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.52-4.65 (1H, m), 5.59-5.81 (1H, br s).

MSスペクトル m/z : 187 ($M+1$)⁺

(3) 窒素気流下、塩化カルシウム(2.49g)及び水素化ホウ素ナトリウム(1.02g)のエタノール溶液(50ml)に、参考例17-(2)で得られた化合物(4.18g)を加え、0℃で1時間、室温で30分攪拌した。反応液に、クエン酸水溶液を加えた後、重曹水で中和し酢酸エチル(50ml)を加え抽出した。有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g、ヘキサン:酢酸エチル=1:2-1:6)で精製し、無色油状物質として(S)-3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノプロパノール(2.47g)を得た。

【0203】赤外線吸収スペクトル(neat) ν_{\max} cm^{-1} 50

: 3329, 3072, 1706, 1539, 1266, 1070.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.50 (1H, br s), 2.75 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.72-3.90 (2H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 5.38 (1H, br s).

MSスペクトル m/z : 159 ($M+1$)⁺

(4) 窒素気流下、参考例17-(3)で得られた化合物(2.40g)のテトラヒドロフラン溶液(60ml)に、トリエチルアミン(1.84g)塩化メタンスルホニル(1.91g)を加え、0℃で1時間、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル(600ml)を加え抽出し、有機層を希塩酸、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g、ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:5)で精製し、無色油状物質として(S)-3-シアノ-1-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニルアミノプロパン(3.53g)を得た。

【0204】赤外線吸収スペクトル(neat) ν_{\max} cm^{-1} : 3331, 2960, 1723, 1536, 1356, 1251, 1177, 970.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.78 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.11 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.22-4.46 (1H, m), 5.29-5.38 (1H, br s).

MSスペクトル m/z : 237 ($M+1$)⁺

(5) 参考例17-(4)で得られた化合物(59mg)をメタノール(2ml)に溶解し、10%塩酸-メタノール(0.46ml)、5%ロジウム-炭素触媒(102mg)を加え、室温、水素気流下にて20時間反応させた。触媒をろ過し、ろ液に炭酸セシウム(81mg)を加え、2日間攪拌した。反応液を10%塩酸-メタノールで弱酸性にした後、濃縮した。残渣をアセトニトリルに溶解し、トリエチルアミン(101mg)、塩化ベンゾイル(105mg)を加えた。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g、酢酸エチル:メタノール=10:0-9:1)で精製し、無色油状物質として(S)-1-ベンゾイル-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン(46mg)を得た。

【0205】赤外線吸収スペクトル(neat) ν_{\max} cm^{-1} : 3256, 1723, 1605, 1545, 1449, 1435, 1285, 1253, 1099.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83-1.97 (1H, m), 2.11-2.33 (1H, m), 3.27-3.96 (4H, m), 3.55, 3.64 (3H, s x2), 4.17-4.42 (1H, m), 4.75-4.98 (1H, m), 7.37-7.56 (5H, m).

MSスペクトル m/z : 248 (M^+)

(6) 参考例17-(5)で得られた化合物(124mg)を2M NaOH水溶液(2.5ml)に溶解し、3.5時間還流した。反応液を10%塩酸-メタノールでpH 2程

度の酸性にした後、濃縮した。残渣にエタノールを加え、不溶物を濾過後、ろ液を減圧下濃縮することにより、吸湿性の無色粉末として標記目的化合物(28 mg)を得た。

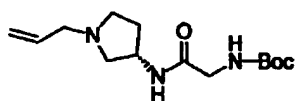
【0206】核磁気共鳴スペクトル(400MHz, D₂O) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 3.46 (1H, dd, J = 13.2, 5.9 Hz), 3.47-3.65 (2H, m), 3.82 (1H, dd, J = 13.2, 8.1 Hz), 4.14-4.23 (1H, m).

参考例18

(3S)-1-アリル-3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルカルボニル)アミノピロリジン

【0207】

【化33】



(1) L-N-tert-ブチルオキシカルボニルグリシン(3.5g)を乾燥テトラヒドロフラン(70ml)に溶解し、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.8ml)及び、塩化ピバロイル(2.7ml)を加え、同温で1時間撹拌した。次いで、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.2ml)及び、L-アスパラギン酸ジメチル(4.3g)を加え、同温で2時間後、室温で一夜放置した。

【0208】反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水の順で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水、減圧濃縮した。

【0209】残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア化学製シリカゲルFL-100B(300g)に附し、シクロヘキサン:酢酸エチル(40:60~0:100)にて溶出した画分より、油状のL-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルカルボニル)アスパラギン酸ジメチル(5.5g)を得た。

【0210】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3338, 1740, 1682, 1523, 1439, 1369, 1282, 1250, 1221, 1172.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (9H, s), 2.83-2.88 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.69-3.95 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.85-4.90 (1H, m), 5.17 (1H, br), 7.04-7.06 (1H, m).

MSスペクトル m/e: 319(M+1)⁺

(2) 塩化カルシウム(5.4g)を乾燥エタノール(80ml)に溶解し、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム(1.4g)を加え、同温で30分間撹拌した。次いで、参考例18-(1)で得られた化合物(7.8g)の乾燥エタノール(80ml)溶液を、氷冷下、滴下により加え、同温で30分間、室温で2時間撹拌した。

【0211】反応液に、氷冷下、クエン酸水溶液を加え、pHを4に調整し、次いで、同温にて炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pHを6に調整した後、減圧濃縮によりエタノールを溜去した。残った水層に塩化アンモニウムを加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を併せて無水硫酸マグネシウムで脱水、減圧濃縮した。

【0212】残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア化学製シリカゲルFL-100B(300g)に附し、塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール(50:40:10)にて溶出した画分より、アモルファス状の(2S)-2-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルカルボニル)アミノ-1,4-ブタンジオール(5.7g)を得た。

【0213】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3321, 1697, 1662, 1537, 1369, 1284, 1252, 1170, 1055.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.30-1.54 (1H, m), 1.38(9H, s), 1.64-1.72 (1H, m), 3.26-3.56 (6H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.64-4.67 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.45-7.47 (1H, m).

MSスペクトル m/e: 263(M+1)⁺

(3) 参考例18-(2)で得られた化合物(5.5g)を、乾燥N,N-ジメチルアセトアミド(80ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(8.8ml)及び、塩化メタンスルホン(4.1ml)を滴下により加え、同温で1時間撹拌した。

【0214】反応液を酢酸エチルで希釈し、10%-食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水、減圧濃縮した。

【0215】残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア化学製シリカゲルFL-100B(300g)に附し、シクロヘキサン:酢酸エチル(10:90~0:100)にて溶出した画分より、アモルファス状の(2S)-2-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルカルボニル)アミノ-1,4-ジメタンスルホンオキシブタン(6.0g)を得た。

【0216】赤外線吸収スペクトル(KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3370, 1703, 1523, 1352, 1191, 1174.

核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (9H, s), 2.00-2.14 (1H, m), 2.21-2.37 (1H, m), 2.79-3.23 (6H, m), 3.80-3.81 (1H, m), 4.25-4.74 (6H, m).

MSスペクトル m/e: 419(M+1)⁺

(4) 参考例18-(3)で得られた化合物(0.5g)を乾燥塩化メチレン(20ml)に溶解し、アリルアミン(0.2ml)及び炭酸ナトリウム(1.3g)を加え、室温で2日間撹拌した後、反応液を濾過し、濾

液を減圧濃縮、減圧乾燥した。

【0217】残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシア化学製シリカゲルFL-100B（30g））に附し、酢酸エチル：メタノール（70：30）にて溶出した画分より、油状の標記目的化合物を得た。

【0218】核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm：1.45（9H, s）, 1.60-1.75（1H, m）, 2.19-2.37（2H, m）, 2.48-2.78（2H, m）, 2.80-3.20（3H, m）, 3.46-3.95（2H, m）, 4.10-4.45（1H, m）, 5.02-5.43（3H, m）, 5.80-5.96（1H, m）, 6.50-6.77（1H, m）。

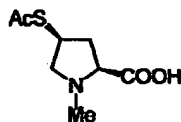
MSスペクトル m/z ：284（M+1）⁺

参考例 19

（2S, 4S）-4-アセチルチオ-1-メチル-2-ピロリジンカルボン酸

【0219】

【化34】



（1）L-ヒドロキシプロリン（10g）を水（50ml）に溶解し、酢酸（85ml）及び、37%ホルムアルデヒド水溶液（6.57ml）を加えた。反応液に酸化白金（865mg）を加え、水素雰囲気下、30℃で、5.5時間反応させた。反応液を逆相カラムに通すことにより酸化白金を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にアセトンを加え、析出した粉末をろ取することにより、無色粉末として（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジンカルボン酸（10.3g）を得た。

【0220】核磁気共鳴スペクトル（400MHz, D₂O） δ ppm：2.19-2.29（1H, m）, 2.45-2.56（1H, m）, 3.18（1H, d, J = 12.5 Hz）, 3.95（1H, dd, J = 12.5, 4.8 Hz）, 4.18（1H, dd, J = 11.0, 7.3 Hz）, 4.60-4.69（1H, m）。

MSスペクトル m/z ：145（M⁺）

（2）参考例19-（1）で得られた化合物（2.0g）をアリルアルコール（24.0g）に懸濁させ、氷冷下ジメチルホルムアミド（1.01g）及び塩化チオニル（4.89g）を順次加え、8時間還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水及び重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、無色油状物質として（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピロリジンカルボン酸アリル（2.56g）を得た。

【0221】赤外線吸収スペクトル（neat） ν_{\max} cm⁻¹：3388, 2948, 1744, 1669, 1455, 1273, 1194, 1090, 996, 931。

核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm：1.83（1H, br s）, 2.05-2.12（1H, m）, 2.22-2.31（1H, m）, 2.39（1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz）, 2.44（3H, s）, 3.39（1H, t, J = 8.1 Hz）, 3.47（1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz）, 4.46-4.52（1H, m）, 4.62-4.66（2H, m）, 5.22-5.38（1H, m）, 5.87-5.99（1H, m）。

MSスペクトル m/z ：186（M+1）⁺

（3）参考例19-（2）で得られた化合物（3.0g）をテトラヒドロフラン（60ml）に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン（3.38g）及び塩化メタンスルホニル（1.91g）を順次加えた。反応液に酢酸エチル（500ml）を加えて抽出し、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 150g、ヘキサン：酢酸エチル=2：1-1：3）で精製し、無色油状物質として（2S, 4R）-4-メタンスルホニルオキシ-1-メチル-2-ピロリジンカルボン酸 アリル（3.33g）を得た。

20 【0222】赤外線吸収スペクトル（neat） ν_{\max} cm⁻¹：2946, 1743, 1357, 1174, 968, 898。

核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm：2.44-2.49（2H, m）, 2.51（3H, s）, 2.78（1H, dd, J = 11.0, 4.4 Hz）, 3.08（3H, s）, 3.47（1H, t, J = 7.7 Hz）, 3.62（1H, dd, J = 11.0, 6.6 Hz）, 4.46-4.72（1H, m）, 5.25-5.35（1H, m）, 5.28-5.42（2H, m）, 5.92-6.03（1H, m）。

MSスペクトル m/z ：264（M+1）⁺

40 （4）参考例19-（3）で得られた化合物（1.68g）をジメチルアセトアミド（30ml）に溶解し、炭酸セシウム（1.56g）及びチオ酢酸（728mg）を加え、70℃で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（300ml）を加え抽出し、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 75g、ヘキサン：酢酸エチル=4：1-1：1）で精製し、無色油状物質として（2S, 4S）-4-アセチルチオ-1-メチル-2-ピロリジンカルボン酸 アリル（1.09g）を得た。

【0223】赤外線吸収スペクトル（neat） ν_{\max} cm⁻¹：2950, 2786, 1747, 1689, 1450, 1270, 1183, 1138。

核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm：1.95-2.06（1H, m）, 2.30（3H, s）, 2.43（3H, s）, 2.71（1H, dt, J = 13.9, 8.8 Hz）, 2.86（1H, dd, J = 10.3, 6.6 Hz）, 3.06-3.13（2H, m）, 3.95-4.02（1H, m）, 4.65-4.69（2H, m）, 5.23-5.38（2H, m）, 5.78-5.99（1H, m）。

MSスペクトル m/z ：204（M+1）⁺

50 （5）参考例19-（4）で得られた化合物（3.00

mg)を酢酸エチル(6 ml)に溶解し、トリフェニルホスフィン(71 mg)、ジメドン(191 mg)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジム(71 mg)を加え、1.5時間攪拌した。析出した粉末を濾取することにより、無色粉末として標記目的化合物(204 mg)を得た。スペクトルデータは参考例1-(4)の化合物に一致した。

【0224】

【発明の効果】本発明の一般式(1)で表わされるメルカプトピロリジン化合物及びその塩は、優れた抗菌活性を有するカルバペネム系抗菌剤の2位側鎖部分を構築する際、工業的に重要な製造中間体であり、既に公知である4-(4-メトキシベンジルチオ)ピロリジン化合物に比べて保護基の除去が容易であり有用性が高い。

フロントページの続き

(72)発明者 菅野 修
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 小島 克彦
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
Fターム(参考) 4C069 AA16 BC16 BD06